

Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии — РЕГАТА)

А.А. КОМАРОВ¹, В.В. КОРОБКОВА¹, О.О. ШАХМАТОВА¹, Е.Б. ЯРОВАЯ², А.Н. САМКО¹, Е.П. ПАНЧЕНКО¹

¹Отдел клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1.

Введение. Атеросклеротическое поражение периферических артерий (АПА) рассматривается в качестве возможного фактора риска развития тромботических осложнений. Частота встречаемости периферического атеросклероза и его влияние на прогноз больных ИБС, в том числе подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), изучены мало.

Цель. Изучить частоту встречаемости АПА и значимость данной патологии в отношении развития тромботических осложнений после плановых чрескожных коронарных вмешательств.

Материал и методы. Представлены результаты Проспективного регистра длительной антитромботической терапии — РЕГАТА, организованного на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Настоящий фрагмент посвящен анализу исходов больных, подвергнутых плановым ЧКВ (n=687, средний возраст — 59,8±10,0 лет). Медиана наблюдения составила 1,83 года. Конечная точка определялась как сумма тромботических осложнений (ТО): сердечно-сосудистой смерти, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта / транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза периферических артерий.

Результаты. Из 687 включенных больных только 394 (57%) были обследованы на предмет АПА. В этой когорте значимое атеросклеротическое поражение выявлено у 114 человек (29%). Наличие АПА ассоциировалось с двукратным увеличением вероятности ТО: ОШ=2,07 (95% ДИ 1,1 – 3,9, p=0,03). Увеличение частоты ТО у больных с АПА начиналось к концу первого года от момента ЧКВ и совпадало с отменой двойной антитромбоцитарной терапии.

Вывод. Скрининг на наличие периферического атеросклероза должен быть включен в алгоритм стандартного обследования пациентов с ИБС. При выявлении АПА у больных после ЧКВ возможно проведение более активной антитромботической терапии (продление двойной антитромбоцитарной терапии или назначение комбинации аспирина с «сосудистой» дозой ривароксабана, после плановой отмены блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий, тромботические осложнения, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромботическая терапия, инфаркт миокарда.

Peripheral arterial diseases and the risk of thrombotic outcomes in patients after scheduled percutaneous coronary interventions (according to results of prospective study)

A.L. KOMAROV¹, V.V. KOROBKOVA¹, O.O. SHAKHMATOVA¹, E.B. YAROVAYA², A.N. SAMKO¹, E.P. PANCHENKO¹

¹ Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, 121552, Russian Federation, Moscow, 3-rd Cherepkovskaya, 15a.

² Lomonosov Moscow State University, 119991, Russian Federation, Moscow, GSP-1, Leninskie Gory.

Summary

The frequency of thrombotic outcomes (TO) in patients after scheduled PCI run into 5% per year. Concomitants peripheral arterial diseases (PAD) is the atherothrombosis severity marker.

The aim of the trial was to study the incidence of peripheral arterial diseases and its correlation with thrombotic outcomes in patients with CAD after scheduled PCI.

Materials and methods. It was included 687 patients (average age 59.8 ± 10.0 years) on double antiplatelet therapy (DAPT) up to 1 year after PCI. The follow-up was continued until the first thrombotic outcome (cardiovascular death, ACS, ischemic stroke/TIA, other locations thrombosis), or until the end of the planned observation period. A standard cardiac examination and the analysis of medical records for concomitants PAD was performed for all patients. Peripheral arterial diseases was diagnosed in the presence of at least a one criterion in according with international guidelines of the PAD diagnosis and treatment.

Results. 57% of all patients were examined for PAD. Significant peripheral arterial stenosis was detected in 114 people. The median duration of follow-up was 1.83 years. During this period, thrombotic outcomes were registered in 86 patients (7.3 cases per 100 people / year). According to one-way regression analysis the relationship between PAD and thrombotic outcomes (TO) was highly significant [odds ratio 2.19 (95% CI 1.15–4.14, $p=0.015$)]. The frequency of TO increase by the first year-end after PCI in patients with PAD. According to multivariate analysis, PAD was a predictor of thrombotic complications [OR 2.07 (95% CI 1.1–3.9, $p=0.03$)]. Also we found that another independent thrombotic outcomes predictor was a previous myocardial infarction: OR 2.49 (95% CI 1.2–5.0, $p=0.01$).

Conclusion. Additional checkup for peripheral arterial diseases should be included in the standard examination algorithm of the patients with coronary heart disease. It is possible to prescribe more active antithrombotic therapy (extension of DAPT or use the combination with low-dose rivaroxaban plus aspirin, after planned P2Y12 blocker of the platelet receptor withdrawal) if peripheral arterial diseases was diagnosed in patients after PCI.

Key words: *peripheral arterial diseases, thrombotic complications, ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, double antithrombotic therapy, myocardial infarction.*

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович — д. м. н., вед. научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.

Шахматова Ольга Олеговна — к. м. н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.

Самко Анатолий Николаевич — д. м. н., проф., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.

Панченко Елизавета Павловна — д. м. н., проф., руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.

Коробкова Валерия Вадимовна — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а). <https://orcid.org/0000-0003-3536-9177>, +7 (925) 786-79-87, e-mail: leramur92@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

Введение

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) занимают лидирующие позиции в лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Опыт реальной практики свидетельствует о том, что в большинстве случаев тяжесть коронарного поражения у больных, подвергаемых плановым процедурам ЧКВ, невелика [1–4]. Тем не менее отдаленный прогноз таких пациентов нельзя считать благоприятным, о чем свидетельствует относительно высокая частота тромботических осложнений, превышающая 5% в год [5–9]. Постоянное совершенствование технических возможностей ЧКВ, позволившее добиться существенного снижения осложнений в «целевом» сосуде, к сожалению, не привело к улучшению выживаемости больных стабильной ИБС в сравнении с оптимальным медикаментозным лечением [10].

Изложенное свидетельствует о том, что исходы у обремененной категории пациентов определяются в первую очередь «бременем» факторов риска (ФР), характеризующих тяжесть атеротромботического процесса в целом. Наряду с «классическими» ФР (сахарным диабетом, ги-

пертонией, нарушением функции почек, перенесенным эпизодом острого коронарного синдрома (ОКС), сердечной недостаточностью и т.д.), требующими контроля и очевидной модификации терапии, большое внимание стали уделять сопутствующему атеросклерозу периферических артерий (АПА), наличие которого является своеобразным маркером высокого атеротромботического риска. Характерная особенность АПА состоит в том, что при стабильном течении болезни клинические проявления могут быть выражены слабо или даже полностью отсутствовать, несмотря на гемодинамически значимое поражение того или иного сосудистого бассейна [11, 12]. При этом тяжесть периферических симптомов далеко не всегда коррелирует с риском жизненно опасных осложнений атеротромбоза — инфаркта и инсульта.

Для больных с коронарной патологией (кроме подвергаемых операции коронарного шунтирования) рекомендации по скринингу на предмет АПА отсутствуют [13, 14], и кардиологи традиционно обращают внимание лишь на наиболее тяжелые проявления периферического атеросклероза — церебральную ишемию с развитием очаговой неврологической симптоматики или тяжелую перемежающуюся хромоту, угрожающую потерей конеч-

ности. Соответственно, реальная частота сопутствующего поражения периферических артерий у больных ИБС, в том числе подвергаемых ЧКВ, изучена мало. Также до недавнего времени не было практически никаких данных о влиянии АПА на прогноз и о возможной модификации терапии, направленной на профилактику ТО, у данной категории больных.

Все изложенное выше определило цель нашего исследования, которая заключалась в изучении частоты встречаемости АПА и значимости данной патологии в отношении тромботических осложнений у больных ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ.

Материал и методы

Проспективный регистр длительной антитромботической терапии (РЕГАТА) был организован на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Настоящий фрагмент регистра посвящен анализу исходов больных, подвергнутых плановым ЧКВ. Включение больных проводили в период с 2003 по 2018 год. Правила отбора больных и их клинические характеристики подробно изложены нами в предыдущих публикациях [15, 16]. Напомним, что критерием включения было выполнение успешной процедуры ЧКВ с последующим приемом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Критериями невключения были невозможность приема аспирина и/или блокатора P2Y₁₂-рецепторов; перенесенные ОКС, венозные тромбозы, эмболические осложнения менее 6 месяцев назад; ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) менее 1 месяца назад, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA, потребность в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов; выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, активный онкологический процесс, способные оказывать самостоятельное влияние на прогноз.

Все больные получали антиангинальную, антитромботическую, гиполипидемическую терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества (ЕКО) по стабильной ИБС и реваскуляризации миокарда, действовавшим на момент включения в исследование. Всем пациентам была назначена ДАТТ — аспирин 75–100 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки длительно — до 12 месяцев после ЧКВ. По усмотрению лечащего врача допускали более раннюю отмену ДАТТ — в период от 6 до 12 месяцев после ЧКВ.

Конечная точка определена как сумма тромботических осложнений: сердечно-сосудистая смерть, ОКС, ИИ, ТИА, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз периферических артерий. Проспективное наблюдение всех больных осуществляли до наступления любого из компонентов конечной точки либо окончания запланированного периода (не менее года от момента ЧКВ).

Все больные прошли стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, выявление основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний, оценку сократительной функции миокарда и тяжести стенокардии. В рамках настоящего фрагмента работы была дополнительно проанализирована медицинская документация на предмет сопутствующего АПА, поиск которого не был обязательным и осуществлялся на усмотрение лечащих врачей.

Периферический атеросклероз диагностировали при наличии как минимум одного критерия (см. международные рекомендации по диагностике и лечению АПА) [11, 12]:

- симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота), подтвержденное низким лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ < 0,9) и/или наличие стеноза магистральных артерий нижних конечностей ($\geq 50\%$), по данным любого визуализирующего метода;

- атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий со стенозом ($\geq 50\%$), по данным любого визуализирующего метода;

- предшествующая реваскуляризация брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0. В таблицах и рисунках значения представлены в виде медианы, границ интерквартильного размаха (25-й квартиль и 75-квартиль), среднего значения. Использовали стандартные критерии оценки: t-критерий Стьюдента, Манна — Уитни, Хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана — Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Однофакторный и многофакторный анализы проводили с помощью метода логистической регрессии.

Результаты

Всего в исследование были отобраны 687 пациентов (540 мужчин и 147 женщин) в возрасте от 32 до 88 лет (средний возраст $59,8 \pm 10,0$ года). Клиническая и ангиографическая характеристики представлены в таблице 1 и на рисунке 1. Следует отметить высокую частоту таких классических ФР, как артериальная гипертензия (86,9%), курение на момент включения (22,9%), ожирение (42,7%), сахарный диабет (19,7%). У большинства (89,2%) показаниями к проведению планового ЧКВ была клиника стабильной стенокардии II–III ФК. При этом 56,8% больных ранее переносили инфаркты миокарда, а 62% подвергались процедурам ЧКВ.

К сожалению, из 687 включенных больных только 394 (57%) были обследованы на предмет АПА. В этой когорте значимое атеросклеротическое поражение выявлено у 114 (29%) человек. Чаше обнаруживали сопутствующее поражение сонных артерий (СА) у 21% больных. Важ-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных.

Всего, n	687
Возраст, (M±SD), годы	59,8±10,0
Мужчины/женщины, n	540/147
Социальные факторы одинокое проживание, n (%) отсутствие высшего образования, n (%)	48 (7,0) 271 (39,5)
«Классические» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертония, n (%) сахарный диабет, n (%) курение: в анамнезе/в настоящее время, n (%) отсутствие целевых значений ХС ЛПНП на момент включения, n (%) ожирение, n (%) хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации по Кокрофт — Голт менее 60 мл/мин), n (%)	597 (86,9) 135 (19,7) 233 (33,9)/157 (22,9) 328 (47,7) 293 (42,7) 51 (7,4)
ИБС стабильная стенокардия ФК II—III, n (%) инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) хроническая сердечная недостаточность (NYHAIII), n (%) ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	613 (89,2) 390 (56,8) 37 (5,4%) 426 (62,0)/50 (7,3)
Обследование на предмет атеросклероза периферических артерий атеросклероз СА, n (%) атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%) атеросклероз СА + артерии нижних конечностей, n (%) И/ТИА в анамнезе, n (%) хирургическое вмешательство на СА/артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	394 81 (21%) 21 (5%) 12 (3%) 29(4,2%)/13(1,9%) 4 (0,6%)/2 (0,3%)

но, что у большинства этих пациентов не было эпизодов острой церебральной дисциркуляции, которые бы могли послужить формальным основанием для обследования соответствующего сосудистого бассейна. Симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей имелся у 5 % больных. Наконец, 3 % пациентов характеризовались одновременным вовлечением двух периферических сосудистых бассейнов. Заметим, что у части пациентов с документированным атеросклерозом СА или артерий нижних конечностей состояние другого бассейна не оценивали. Поэтому нельзя исключить, что при расширении объема обследования частота встречаемости мультифокального поражения оказалась бы значительно выше.

По данным коронарной ангиографии (см. рис. 1), одно-, двух- и трехсосудистое поражение обнаружено у 43,8, 24,7 и 21,7% больных соответственно. В подавляющем большинстве случаев использованы стенты с лекарственным покрытием первого (сиролимус) и новых поколений (Everolimus и Zotarolimus) — в 44,9 и 52,3% соответственно. Протяженность стентирования составила в среднем 28 мм, а количество стентов, имплантированных у одного пациента, — $1,7 \pm 0,8$.

Медиана наблюдения за больными составила 1,83 года (интерквартильный размах 25–75 % — 1,02–2,75 года). За этот период времени у 86 (12,5%) больных были зарегистрированы тромботические осложнения в различных сосудистых бассейнах, что соответствовало 7,3 случая на 100 человек в год (рис. 2). Среди всех тромботических осложнений доля фатальных составила 16,3% (11 случаев инфаркта миокарда, 2 случая внезапной смерти от сердечно-сосудистого заболевания, 1 случай ТЭЛА). Самым частым нефатальным осложнением

был ОКС (34,9% от всех тромботических осложнений). Среди тромботических осложнений 12 (13,95%) случаев обусловлены определенным или вероятным тромбозом стента. Почти треть (25,6%) тромботических осложнений относилась к некоронарным сосудистым бассейнам: ИИ/ТИА — 8,5%/13,4%, ТЭЛА и тромбоз периферических артерий — по 2,4%.

Сопутствующий атеросклероз артерий нижних конечностей и исходы у больных стабильной ИБС после плановых ЧКВ

Частота тромботических осложнений в группах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия АПА, составила 21,1 и 13,2% соответственно. По результатам однофакторного регрессионного анализа связь между периферическим атеросклерозом и развитием тромботических осложнений оказалась высокозначимой: отношение шансов (ОШ) = 2,19 (95% ДИ 1,15 – 4,14, $p=0,015$).

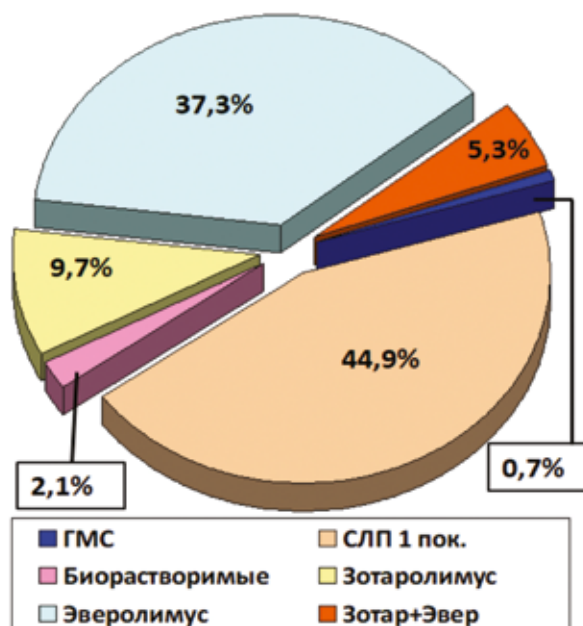
Неблагоприятные прогностические ассоциации с АПА обнаружены и другими авторами как в популяционных исследованиях, так и в исследованиях, включавших больных с различной сердечно-сосудистой патологией [16–21]. Традиционное объяснение данного факта заключается в распространенном характере атеросклеротического поражения, большей отягощенности в отношении «классических» факторов риска, а также в худшем социальном положении больных с АПА.

Мы осуществили поиск факторов, связанных с сопутствующим поражением периферических артерий у больных, включенных в исследование. Среди всех изученных были отобраны клинические и ангиографические

Рисунок 1. Ангиографическая характеристика больных, подвергнутых плановым ЧКВ (n=687).

Показатель	
Поражение КАГ, n (%):	
- Однососудистое	301 (43,8)
- Двухсосудистое	237 (34,5)
- Трехсосудистое	148 (21,7)
Среднее количество имплантированных стентов у одного пациента, (Mcp±SD)	1,7 ± 0,8
Длина стентирования, мм. Медиана (ИР 25-95%)	28 (20-46)
Множественное стентирование (имплантация 2 стентов и более), n (%)	236 (34,4)
Отсутствие полной реваскуляризации, n (%)	237 (34,5)

Тип имплантированных стентов



Примечание. *ГМС — голометаллические стенты; СЛП I поколения — стенты с лекарственным покрытием I поколения (сиролимус).

характеристики пациентов с достоверностью различий между группами $p < 0,2$. Неудивительно, что и в нашем регистре наличие сопутствующего периферического атеросклероза ассоциировалось с относительно старшим возрастом, отсутствием высшего образования, более частым анамнезом артериальной гипертензии, курения и сердечной недостаточности. Такие больные чаще переносили

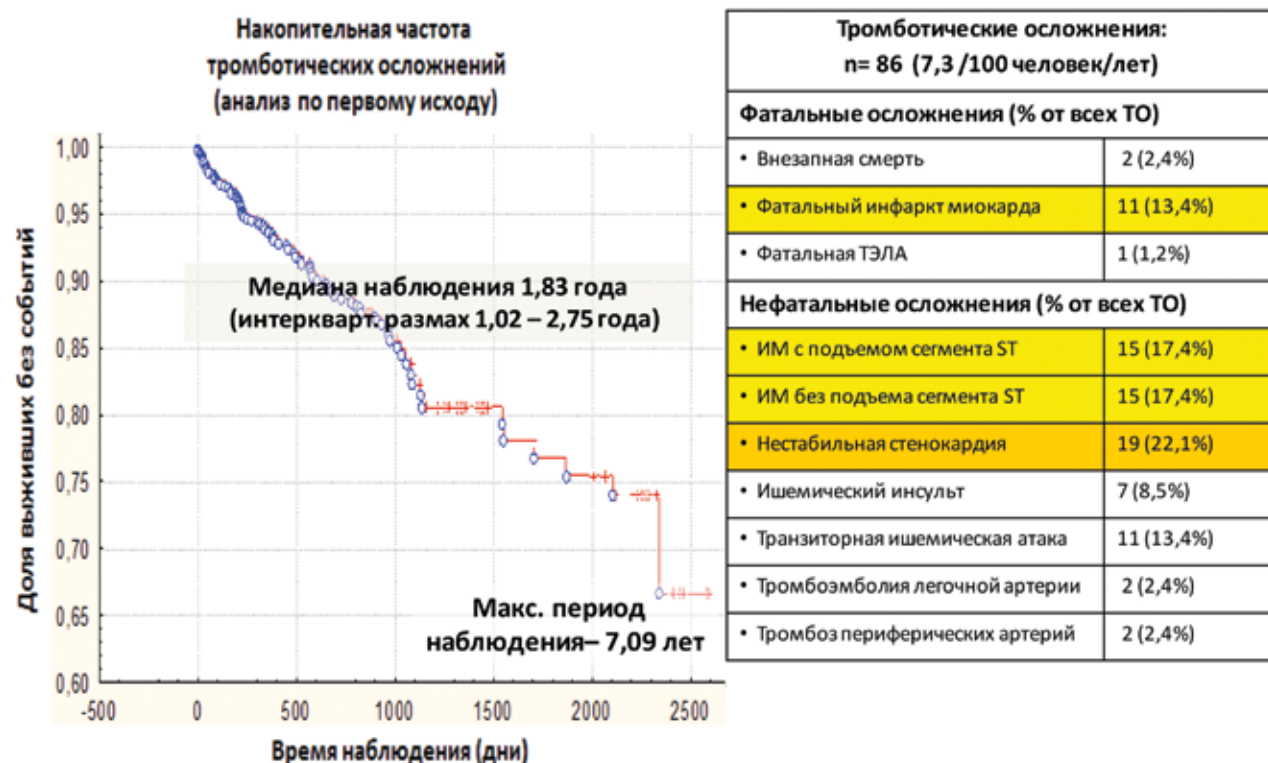
в прошлом тромботические осложнения — ИИ/ТИА и ИМ, а также подвергались процедурам реваскуляризации миокарда — ЧКВ и коронарному шунтированию. Ангиографические показатели (количество пораженных коронарных артерий и суммарная протяженность стентирования) также свидетельствовали об исходно высоком риске больных с сопутствующим АПА (табл. 2).

Таблица 2. Клинические и ангиографические показатели*, связанные с сопутствующим поражением периферических артерий у больных, подвергнутых плановым ЧКВ.

Показатель	ИБС в сочетании с АПА (n=114)	ИБС без АПА (n=280)	P
Возраст 65 лет и старше, n (%)	60 (52,6)	80 (28,6)	<0,001
Отсутствие высшего образования, n (%)	53 (46,5)	95 (33,9)	0,015
Артериальная гипертензия, n (%)	107 (93,7)	244 (87,1)	0,053
Курение, n (%)	71 (62,3)	153 (54,6)	0,189
ХСН, n (%)	10 (8,7)	11 (3,9)	0,052
ИИ или ТИА в анамнезе, n (%)	14 (12,3)	18 (6,4)	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	68 (59,7)	146 (52,1)	0,165
ЧКВ в анамнезе, n (%)	65 (57,0)	198 (70,7)	0,008
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	16 (14,0)	21 (7,5)	0,044
Многососудистое поражение (≥2 коронарных артерий)	77 (67,5)	159 (56,8)	0,045
Суммарная длина имплантированных стентов, мм. Медиана, [25—95%]	36 [23—48%]	28, [18—44%]	0,014

Примечание. * — представлены показатели с достоверностью различий между группами $p < 0,2$.

Рисунок 2. Тромботические осложнения у больных, подвергнутых плановым ЧКВ (n=687). ИМ — инфаркт миокарда.



Дальнейшая оценка прогностической значимости АПА была выполнена в регрессионном анализе, учитывавшем возраст и описанные выше факторы, которые, безусловно, могли оказывать самостоятельное влияние на исходы больных. Предсказуемая ценность периферического атеросклероза не претерпела существенных изменений в многофакторном анализе: ОШ=2,07 (95%) ДИ 1,1–3,9, $p=0,03$). Еще одним независимым предиктором тромботических осложнений наряду с АПА оказался перенесенный в прошлом инфаркт миокарда: ОШ=2,49 (95%) ДИ 1,2–5,0, $p=0,01$).

Как видно, результаты регрессионного анализа позволили обнаружить два практически одинаковых по силе фактора риска тромботических осложнений: периферический атеросклероз и перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. К сожалению, данный анализ учитывал лишь сам факт, но не время развития тромботических осложнений. В этой связи мы сочли необходимым дополнительно оценить значимость обсуждаемых ФР с помощью метода Каплана — Мейера (рис. 3).

Анализ подгруппы больных, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировал увеличение частоты тромботических осложнений в ближайшие месяцы от момента включения в исследование. Влияние на прогноз другого фактора риска — АПА — в полной мере проявилось значительно позже, спустя год после ЧКВ. Хронологически это совпало с отменой ДАТТ у подавляющего большинства больных и переходом на монотера-

пию аспирином, как и предписывается современными клиническими рекомендациями.

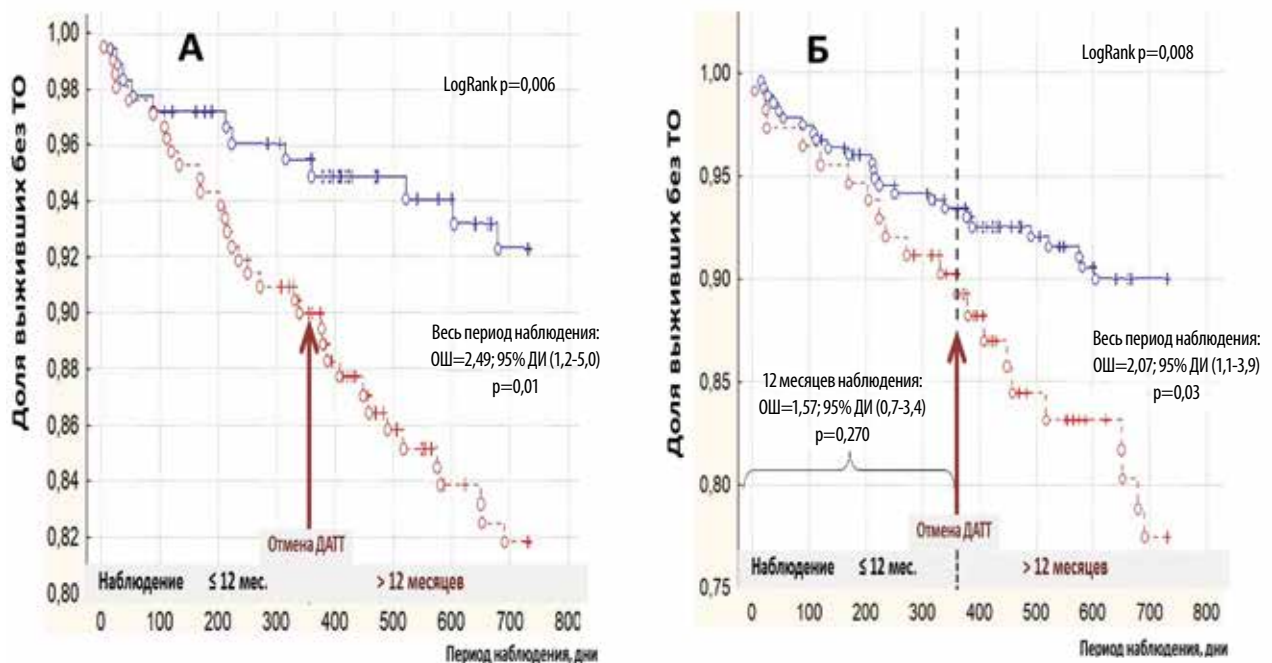
Негативный эффект отмены ДАТТ у больных АПА мало зависел от типа имплантированного стента. Как отмечено выше, в настоящей работе были объединены результаты ЧКВ с различными типами стентов, как голометаллических, так и покрытых — старого и нового поколений. Предыдущий анализ данных нашего регистра [16] включал больных с имплантированными стентами нового поколения, характеризующимися, как известно, низкой тромбогенностью. В указанной подгруппе больных были получены те же данные, что во всем регистре: увеличение частоты тромботических осложнений у больных с АПА начиналось к концу первого года от момента ЧКВ.

Таким образом, высоковероятно, что ДАТТ, проводимая в связи с ЧКВ, могла в какой-то степени нивелировать неблагоприятное влияние АПА, а ее отмена существенно ухудшала прогноз.

Обсуждение

Известно, что наличие АПА ассоциируется с увеличением частоты различных неблагоприятных исходов: заболеваемости раком, общей и сосудистой смертности, а также нефатальных тромботических осложнений [17–21]. Заметим, однако, что исследований, специально посвященных изучению периферического сосудистого поражения у больных, подвергаемых ЧКВ, было немного. В этой связи результаты нашего регистра, про-

Рисунок 3. Кривые дожития без развития тромботических осложнений в группах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе (а) и периферического атеросклероза (б).



демонстрировавшие связь АПА с развитием тромботических осложнений после ЧКВ, представляются крайне актуальными. Важно, что атеросклероз периферических артерий оказался независимым предиктором тромботических осложнений, сохранив значимость в многофакторном анализе, учитывающем «классические» клинические и ангиографические факторы риска.

Несмотря на, казалось бы, очевидную необходимость, скрининг на предмет распространенности атеросклеротического поражения не входит в стандарты обследования больных с коронарной патологией. Результаты крупных клинических регистров (например, REACH), ориентированных в первую очередь на клинические проявления болезни, свидетельствуют о том, что около четверти больных ИБС имеют сопутствующее поражение других сосудистых бассейнов [22, 23]. В российском регистре AGHATA [24] был предпринят активный поиск АПА у различных категорий больных высокого риска. Такой подход позволил обнаружить распространенное поражение почти у половины включенных больных, большая часть которых не имела каких-либо периферических симптомов. Возвращаясь к результатам нашего исследования, приходится с сожалением констатировать факт отсутствия соответствующего обследования более чем в 40% случаев. Между тем каких-либо серьезных дорогостоящих методик для обследования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей обычно не требуется. Достаточно правильной оценки сосудистых шумов, периферической пульсации в комбинации с дуплексным сканированием и определением ЛПИ (как это было сделано в упомянутом выше исследовании AGATHA).

Отсутствие рекомендаций по активному скринингу на предмет АПА у больных ИБС во многом объяснялось

неопределенностью лечебной тактики при выявлении данной патологии. По нашим данным, прием ДАТТ в течение первого года после ЧКВ защищал больных с АПА от развития тромботических осложнений, а плановая отмена ДАТТ, напротив, ухудшала прогноз. Таким образом, результаты нашего исследования дают основание обсуждать возможность продления ДАТТ более установленного срока у больных с сопутствующим АПА. Естественно, делать однозначные практические выводы о целесообразности продленной ДАТТ у больных АПА на основании относительно небольшого одноцентрового наблюдательного исследования, не предполагавшего рандомизации, было бы преждевременным. В этой связи считаем разумным упомянуть анализ подгрупп больных с АПА, включенных в крупные международные испытания, посвященные продлению ДАТТ: PRODIGY [25] и PEGASUS [26]. Снижение риска тромботических осложнений у этих пациентов позволило экспертам ЕКО [27, 28] использовать заболевание периферических артерий (прежде всего нижних конечностей) не только как маркер высокого риска, но и как дополнительный аргумент в пользу продления ДАТТ.

Важно понимать, что развитие тромботических осложнений у больных, подвергавшихся плановым ЧКВ, далеко не всегда имело отношение к «целевому» сосуду (см. рис. 1). Этот факт иллюстрирует системный характер атеротромботического процесса и необходимость осуществления активной профилактики у различных категорий больных высокого риска (в том числе не связанных с недавними ЧКВ). В этой связи разумным считаем упомянуть результаты еще одного крупного исследования — COMPASS [29–32], посвященного «интенсифи-

кации» антитромботической терапии. Это исследование охватывало широкий круг больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации, в том числе с поражением периферических артерий. Напомним, что была использована стратегия одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза, предусматривающая комбинацию аспирина с «сосудистой» дозой ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Выбор оптимального пациента, подходящего для такого лечения, подробно обсуждался нами в предыдущих публикациях [16]. Скажем лишь, что подобная стратегия позволила существенно улучшить исходы у очень широкого круга стабильных больных с атеротромбозом, в их числе — больные ИБС высокого риска, а также лица с АПА.

В опубликованных осенью 2019 года рекомендациях ЕКО [13] по лечению больных с хроническими коронарными синдромами впервые обсуждаются подходы к усилению антитромботической терапии при высоком риске ишемических событий, обусловленных также сопутствующим АПА. Для больных, подвергаемых плановым ЧКВ, наиболее очевидны два варианта такого лечения: продление ДАТТ более стандартного срока либо назначение «сосудистой» дозы ривароксабана после плановой отмены блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов. К сожалению, эти подходы никогда не сравнивались, и их выбор остается на усмотрение лечащих врачей. Неясна и продолжительность многокомпонентной терапии. Очевидно, что необходима оценка риска не только тромбозов, но и кровотечений, соотношение которых должно регулярно пересматриваться.

Заключение

Огромная социальная значимость сердечно-сосудистых осложнений заставляет исследователей искать все новые маркеры прогрессирования атеросклероза и развития его осложнений. Спектр, сложность анализируе-

мых параметров и стоимость проводимых исследований непрерывно возрастают. В этом контексте выгодно выделяется периферический атеросклероз — маркер с очень высокой прогностической ценностью, оценка которого доступна практически на каждом этапе медицинской помощи (с точки зрения как стоимости, так и относительной простоты методов его выявления). Еще одним очевидным преимуществом является появление конкретных практических рекомендаций [13] для пациентов с ИБС, у которых выявлена данная патология.

С практической точки зрения скрининг на наличие периферического атеросклероза должен быть включен в алгоритм стандартного обследования пациентов с ИБС. Выявление данного маркера высокого риска у больных, подвергнутых ЧКВ, может являться основанием для более активной антитромботической терапии (например, продление ДАТТ более «стандартных» 6–12 месяцев). Альтернативный подход, не излучавшийся в нашем исследовании, но, безусловно, имеющий очень хорошие перспективы, заключается в комбинации аспирина с низкой («сосудистой») дозой ривароксабана, которая может быть назначена после плановой отмены блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: Комаров А.Л., Панченко Е.П., Шахматова О.О.

Сбор и обработка материала: Коробкова В.В., Комаров А.Л., Шахматова О.О., Самко А.Н.

Статистическая обработка: Яровая Е.Б., Коробкова В.В., Комаров А.Л.

Написание текста: Комаров А.Л., Коробкова В.В.

Редактирование: Комаров А.Л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.01.2020

Принята в печать 09.01.2020

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kang J. et al. Usefulness of the Baseline Syntax Score to Predict 3-Year Outcome after Complete Revascularization by Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2016 Sep 1; 118 (5): 641–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.024>
2. Girasis C. et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2011 Dec; 32 (24): 3115–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr369>
3. Wykrzykowska J. et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-eluting stent: Two year follow-up results from the "all-comers" LEADERS trial. *Euro Intervention.* 2011 Sep; 7 (5): 605–13. <https://doi.org/10.4244/EIJV7I5A97>
4. Taniwaki M. et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Apr 29; 63 (16). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.036>
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (15): 1503–16. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.027>
6. Комаров А.Л., Илюшенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология.* 2012; 52 (8): 4–14. [Komarov A.L., Iliushenko T.A., Shakhmatova O.O., Deev A.D., Samko A.N., Panchenko E.P. Comparative efficacy of conservative and invasive treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (according to results of five year prospective study). *Kardiologiya.* 2012; 52 (8): 4–14. (In Russ.)]
7. Wasilewski J., Polonski L., Lekston A. et al. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center. *Trials.* 2015; 16: 411. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0934-4>
8. Schulz-Schüpke, S. R.A. Byrne, J.M. Ten Berg et al. ISAR-SAFE: a randomized, double blind, placebo controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *European. Heart. Journal.* 2015; 36 (20): 1252–1263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
9. Ndrepepa G., Guerra E., Schulz S., Fusaro M. et al. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention.

- J. Thromb Thrombolysis*. 2015; 39 (1): 35–42. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1084-3>
10. <https://www.ischemiatrial.org/ischemia-study-results>
11. 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*. 2017; 00: 1–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
12. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 69 (11): 71–126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.007>
13. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019; 00: 1–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
14. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
15. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-Димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018; 13 (2): 39–47. [A.L. Komarov, E.S. Novikova, A.B. Dobrovolsky, E.B. Yarovaia, E.V. Guskova, A.N. Samko, E.P. Panchenko Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI. *Kardiologicheskij vestnik*. 2018; 13 (2): 39–47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813239>
16. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности лечения больных с распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (2): 272–283. [Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaia 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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>
17. Dormandy J., Mahir H., Ascady G. et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. *J. Cardiovasc. Surg.* 1989; (30): 50–57.
18. Criqui M.N., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial occlusive disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; (326): 381–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199202063260605>
19. Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A., Karpov Yu., Deev A., Titava E., Davletov K., Eshkeeva A., Markova L. D-dimer and Platelet Aggregability Are Related to Thrombotic Events in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Eur. Heart J.* 2002; 23 (16): 1309–16. <https://doi.org/10.1053/eurhj.2001.3116>
20. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология*. 2004; 44 (11): 39–44. [Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. *Kardiologiya*. 2004; 44 (11): 39–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>
21. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall Study. *Circulation*. 1990; 82 (6): 1925–31. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.82.6.1925>
22. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295 (2): 180–9. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>
23. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009; 10: 9–15. [Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of Russian population of REACH registry) *Kardiologiya*. 2009; 10: 9–15 (In Russ.)]
24. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология*. 2004; 44 (11): 39–44. [Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. *Kardiologiya*. 2004; 44 (11): 39–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>
25. Franzone A., Piccolo R., Gargiulo G. et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (7): 795–803. doi:0.1001/jamacardio.2016.2811.
26. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2719–2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>
27. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2017; 0: 1–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
28. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018; 00: 1–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
29. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001>
30. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
31. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
32. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)