

Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением

Хакимова М. Б.¹, Комаров А. Л.¹, Кривошеева Е. Н.¹, Миронов В. М.¹, Курбанов С. К.¹, Кузякина С. О.², Яровая Е. Б.^{2,3}, Панченко Е. П.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия

Цель. Выявить факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Материал и методы. Исследование основано на проспективном РЕГИстре Антитромботической Терапии (РЕГАТА-1), ClinicalTrials NCT04347200 (1500 больных стабильной ИБС, 78,6% мужчин, возраст 65±8,7 лет). Отобрано 238 больных с МФА, критериями которого являлась многососудистая ИБС (не <2-х артерий) в сочетании со стенозирующим поражением (≥50%) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов. Условием отбора было выполнение плановой реваскуляризации миокарда с последующей двойной антитромбоцитарной терапией в течение как минимум 6-12 мес. Проанализированы прогноз-определяющие негативные исходы, а именно — тромботические осложнения (ТО) в любых сосудистых бассейнах и геморрагические осложнения (BARC 2-5).

Результаты. Медиана наблюдения составила 859 дней, интерквартильный размах [523;1665]. В структуре осложнений преобладали тромбозы: суммарная частота ТО составила 18,5% (в т.ч. фатальных — 4,2%), а суммарная частота кровотечений — 7,5% (в т.ч. BARC 3-1,7%). Предикторами ТО оказались: курение (отношение рисков (ОР)=2,18), перенесенные более года назад инфаркт миокарда (ОР=2,6) и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ОР=2,81), а также реваскуляризация с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сравнении с коронарным шунтированием. Для ЧКВ прогноз был хуже в случае неполной реваскуляризации, а также при ограничении вмешательства ≤2 сегментами артерий и суммарной длине стентов <26 мм. Среди всех предикто-

ров неблагоприятного прогноза наиболее значимым оказалось выполнение подобных ЧКВ "высокого риска" в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией <12 мес. (ОР=6,7).

Заключение. Впервые выявлены предикторы развития ТО у больных ИБС и МФА, которые позволят улучшить вторичную профилактику у категории больных, обладающей крайне высоким риском ТО.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, периферический атеросклероз, тромботические осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/08-2023

Рецензия получена 07/08-2023

Принята к публикации 03/09-2023



Для цитирования: Хакимова М. Б., Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Миронов В. М., Курбанов С. К., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Панченко Е. П. Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3689. doi:10.15829/1728-8800-2023-3689. EDN RKNHSL

Factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with multifocal atherosclerosis

Khakimova M. B.¹, Komarov A. L.¹, Krivosheeva E. N.¹, Mironov V. M.¹, Kurbanov S. K.¹, Kuzyakina S. O.², Yarova E. B.^{2,3}, Panchenko E. P.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To identify factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD) with multifocal atherosclerosis (MFA).

Material and methods. The study is based on the prospective registry REGATA-1, ClinicalTrials NCT04347200 (1500 patients with stable coronary artery disease; men, 78,6%, age, 65±8,7 years). We selected

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

[Хакимова М. Б.* — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5404-7216, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Кривошеева Е. Н. — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-1146-9974, Миронов В. М. — к.м.н., н.с. научно-организационного отдела, врач 1-го отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2323-4059, Курбанов С. К. — к.м.н., м.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Кузякина С. О. — лаборант в лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2369-7392, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574].

238 patients with MFA, the criteria of which were multivessel CAD (at least 2 arteries) in combination with stenosis $\geq 50\%$ of at least one of the peripheral vascular system. The selection criteria was elective myocardial revascularization followed by dual antiplatelet therapy for at least 6-12 months. Unfavorable outcomes were analyzed, namely thrombotic events (TEs) in any vascular system and bleeding (BARC type 2-5).

Results. The median follow-up was 859 days (interquartile range [523;1665]). Thrombosis dominated in the structure of events: the total incidence of TEs was 18,5% (including fatal — 4,2%), and the total incidence of bleeding was 7,5% (including BARC type 3 — 1,7%). Predictors of TE were smoking (hazard ratio (HR)=2,18), myocardial infarction (HR=2,6) and ischemic stroke/transient ischemic attack (HR=2,81) more than a year ago, as well as revascularization with percutaneous coronary intervention (PCI) versus coronary artery bypass grafting. For PCI, the prognosis was worse in case of incomplete revascularization, as well as when the intervention was limited to ≤ 2 arterial segments and the total length of stents < 26 mm. Among all predictors of poor prognosis, the most significant was high-risk PCI in combination with dual antiplatelet therapy for < 12 months (HR=6,7).

Conclusion. For the first time, TE predictors in patients with CAD and MFA have been identified, which will improve secondary prevention in a category of patients with an extremely high risk of TEs.

Keywords: coronary artery disease, antiplatelet therapy, coronary bypass surgery, percutaneous coronary intervention, peripheral atherosclerosis, thrombotic events.

Relationships and Activities: none.

Khakimova M.B.* ORCID: 0000-0001-5404-7216, Komarov A.L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Krivosheeva E.N. ORCID: 0000-0003-1146-9974, Mironov V.M. ORCID: 0000-0002-2323-4059, Kurbanov S.K. ORCID: 0000-0001-7767-1695, Kuzyakina S.O. ORCID: 0000-0003-2369-7392, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Panchenko E.P. ORCID: 0000-0002-1174-2574.

*Corresponding author:

mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

Received: 02/08-2023

Revision Received: 07/08-2023

Accepted: 03/09-2023

For citation: Khakimova M.B., Komarov A.L., Krivosheeva E.N., Mironov V.M., Kurbanov S.K., Kuzyakina S.O., Yarovaya E.B., Panchenko E.P. Factors determining the prognosis after elective myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with multifocal atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3689. doi:10.15829/1728-8800-2023-3689. EDN RKNHSL

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГО — геморрагические осложнения, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИКР — интерквартильный размах, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, РЕГАТА — РЕГИСТР Антитромботической Терапии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ФР — фактор(-ы) риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, DAPT — Dual AntiPlatelet Therapy, PEGASUS — Prevention of Cardiovascular Events (Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin, REACH — The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health, THEMIS PCI — Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в первую очередь, ее стабильные проявления занимают лидирующее место в структуре заболеваемости населения Российской Федерации и других развитых стран [1]. Не вызывает сомнений потребность в точной оценке прогноза при стабильной ИБС, учитывая "волнообразное" течение заболевания с плохо предсказуемыми обострениями, а также существующие в настоящее время возможности инвазивного и консервативного лечения, призванные улучшить исходы именно в группах высокого риска.

Еще со времен Фремингемского исследования была установлена взаимосвязь осложнений ИБС с клиническими факторами — курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией и предшествующими тромботическими осложнениями (ТО) в коронарном и цереброваскулярном бассейнах [2]. В свою очередь, совершенствование ангиографических технологий и широкое внедрение в практику эндоваскулярных методов лечения ИБС способствовало поиску ангиографических предикторов неблагоприятного прогноза и формированию понятия "сложной" или "комплексной" процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3], включающего много-

сосудистое и/или протяженное стентирование, вмешательство на стволе левой коронарной артерии, единственном проходимом сосуде, хронической коронарной окклюзии.

Особое место в панели факторов риска (ФР) занимает распространенное или мультифокальное атеросклеротическое поражение (МФА), подразумевающее одновременное вовлечение в атеросклеротический процесс как минимум двух артериальных бассейнов. Применительно к обсуждаемой категории больных ИБС речь обычно идет о многососудистом поражении коронарного русла в сочетании с гемодинамически значимыми стенозами любых периферических артерий (чаще всего — сонных и/или нижних конечностей) [4]. По данным ряда крупных международных исследований, таких как REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [5], AGATHA (a Global Atherothrombosis Assessment) [6], COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [7] и других, около четверти больных стабильной ИБС имеют критерии МФА, и именно эта категория пациентов характеризуется наиболее высоким риском ТО в любом из заинтересованных сосудистых бассейнов.

Согласно современным представлениям, лечение больных стабильной ИБС с МФА обычно

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Мультифокальное атеросклеротическое (МФА) поражение — признанный фактор риска (ФР) тромботических осложнений (ТО) у больных стабильной ишемической болезнью сердца.
- Современный подход к лечению больных с МФА заключается в реваскуляризации миокарда и назначении, при отсутствии противопоказаний, многокомпонентной антитромботической терапии.
- Панель ФР, сохраняющих прогностическую значимость в условиях такого комплексного подхода, изучена недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Данные регистра РЕГАТА свидетельствуют, что прогноз больных ишемической болезнью сердца с МФА определяется ТО, частота которых остается на неприемлемо высоком уровне, несмотря на реваскуляризацию миокарда с последующим назначением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) (аспирин + клопидогрел).
- Анализ предикторов ТО показал, что выполнение чрескожного коронарного вмешательства не является оптимальным способом улучшить прогноз у обсуждаемой категории больных, по крайней мере, в условиях стандартной продолжительности ДАТТ и отсутствии внутрисосудистого ультразвукового исследования.
- У больных с ФР, определяющими высокую готовность к тромбообразованию (речь идет об анамнезе инфаркта миокарда и ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки), продление ДАТТ с помощью клопидогрела не снижает риск ТО. В этих случаях логично использовать режимы ДАТТ, включающие тикагрелор или ривароксабан, ориентируясь на критерии исследований, в которых эти лекарства были изучены.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Multifocal atherosclerosis (MFA) is a recognized risk factor (RF) for thrombotic events (TEs) in patients with stable coronary artery disease.
- The modern approach to the treatment of patients with MFA consists of myocardial revascularization and antithrombotic therapy.
- The panel of risk factors that retain prognostic significance in the context of such an integrated approach has not been sufficiently studied.

What might this study add?

- Data from the REGATA registry indicate that the prognosis of patients with coronary artery disease with MFA is determined by TEs, the frequency of which remains at a high level, despite myocardial revascularization with the subsequent administration of dual antiplatelet therapy (DAPT) (aspirin + clopidogrel).
- Analysis of TE predictors showed that percutaneous coronary intervention is not the optimal way to improve the prognosis in the discussed category of patients, at least in the conditions of standard DAPT duration and without intravascular ultrasound.
- In patients with risk factors for thrombosis (history of myocardial infarction and ischemic stroke/transient ischemic attack), prolongation of DAPT with clopidogrel does not reduce the risk of thrombosis. In these cases, DAPT including ticagrelor or rivaroxaban should be used.

включает реваскуляризацию пораженного сосудистого бассейна одновременно с интенсификацией антитромботической терапии, а именно — длительным назначением в дополнение к аспирину второго антитромботического препарата [8]. Структура прогноз-определяющих негативных исходов, равно как и панель ФР, сохраняющих прогностическую значимость в условиях такого комплексного подхода к лечению у обсуждаемой категории больных изучены недостаточно.

Вышеизложенное определило цель нашего исследования, направленного на поиск факторов, определяющих прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с МФА.

Материал и методы**Критерии отбора больных**

Исследование основано на данных одноцентрового когортного проспективного РЕГистра Антитромботической Терапии (РЕГАТА-1), ClinicalTrials NCT04347200, созданного на базе ФГБУ "НМИЦ кардиологии имени акад. Е. И. Чазова" Минздрава России и соответствует основным этическим принципам проведения медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Общее количество пациентов со стабильной ИБС, включенных в регистр, составило 1500 человек, среди которых была отобрана группа больных наиболее высоко-

го риска (с МФА), имевших многососудистое поражение коронарного русла (не <2-х артерий) и гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение ($\geq 50\%$) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов. Еще одним критерием отбора было выполнение на этапе включения плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или коронарного шунтирования — КШ) с последующим обязательным приемом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) аспирином и клопидогрелом в течение как минимум 6–12 мес.

Не включали больных с противопоказаниями к ДАТТ, связанными, прежде всего, с высоким риском кровотечений [9], в т.ч. с анамнезом внутримозгового кровотечения, недавним кровотечением или анемией вследствие потери крови из желудочно-кишечного тракта, потребностью в приеме лечебных доз антикоагулянтов, выраженной почечной или печеночной недостаточностью, а также синдромом старческой хрупкости или астении и другими тяжелыми нарушениями функции органов и систем, способными оказать самостоятельное влияние на прогноз.

Проводимое лечение

Все больные на этапе включения были подвергнуты плановым процедурам ЧКВ ($n=125$) или КШ ($n=113$), а выбор метода реваскуляризации оставался на усмотрение лечащих врачей.

Среди пациентов, подвергнутых КШ, у 50% предоперационно по ангиографическим характеристикам и интраоперационно состояние коронарных артерий было расценено как "диффузное поражение". Для такой категории пациентов сохранялся принцип полной реваскуляризации миокарда, заключающийся в создании сложных коронарных реконструкций с использованием микрохирургической техники (протяженных шунтов бок-в-бок, эндартерэктомии из коронарных артерий, реваскуляризации артерий диаметром <1,5 мм) [10].

При выполнении ЧКВ ориентировались в первую очередь на степень стеноза, визуально определенную при ангиографии, дополнительные методы оценки (функциональные и структурные) использовались крайне редко. Регистровый характер исследования не позволил выполнить подсчет баллов по шкале SYNTAX (TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries) у всех включенных больных. Тем не менее, сочли правильным оценить другие ангиографические характеристики, отражающие объем и сложность выполненной процедуры ЧКВ [3]. Так, у 37 (30,3%) пациентов вмешательство затрагивало ствол левой коронарной и/или проксимальный сегмент передней нисходящей артерии, а у 31 (25%) пациента выполняли реканализацию хронической окклюзии. Несмотря на имевшееся многососудистое поражение коронарных артерий (обязательный критерий включения), обращала на себя внимание относительно небольшая протяженность вмешательства. В пересчете на одного пациента число сосудистых сегментов, подвергнутых ЧКВ, как и число имплантированных стентов, равнялось 1 интерквартильному размаху (ИКР) [1; 2], а суммарная длина имплантированных стентов составила 32 мм, ИКР [24; 48 мм]. Логично, что в 30,3% случаев ($n=37$) полная реваскуляризация достигнута не была. Для выполнения вмешательства использовались исключительно современные стенты 2-3 поколения с лекарственным покрытием.

Все больные получали антиангинальную, антитромботическую, гиполипидемическую терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, действовавшим на момент включения в исследование. Всем пациентам была назначена ДАТТ — аспирин 75–100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (43,8% принимали препарат оригинального производства) длительностью не <6–12 мес. не только после ЧКВ, но и после КШ. Последний подход, не нашедший пока отражения в рекомендациях РКО, входит в стандарты рутинной клинической практики "НМИЦ кардиологии" Минздрава России и относится к пациентам высокого риска окклюзии шунтов. Допускалось продление ДАТТ >12 мес. на усмотрение лечащего врача при хорошей переносимости препарата.

Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после проведения реваскуляризации миокарда, а 1 раз в 3 мес. проводилось телефонное анкетирование. Во время плановых визитов в клинику при необходимости осуществлялась коррекция гиполипидемической, антиангинальной и антигипертензивной терапии. Минимальный запланированный период наблюдения составлял 2 года. При отсутствии побочных эффектов и прогноз-определяющих исходов за первые 12 мес. в дальнейшем плановые визиты осуществлялись 1 раз в 12 мес.

Конечные точки исследования

ТО определяли как сумму следующих событий: сердечно-сосудистой смерти, острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта (ИИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА), тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза периферических артерий, а также случаев усугубления клинической картины ишемии, определяющей потребность в проведении внеплановой ангиографии/реваскуляризации пораженного артериального бассейна.

Геморрагические осложнения (ГО) включали все случаи больших и клинически значимых кровотечений, определенных в соответствии с классификацией академического исследовательского консорциума — BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2–5.

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA), MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium) и R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria). Для сравнения дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовали тест Шапиро-Уилка. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применяли t-тест для двух независимых выборок, и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении количественных переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, их значения представлялись в виде медиан (Me) с указанием ИКР (Q25–Q75), а для их сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. Построение кривых дожития без ТО выполнено с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки достоверности полученных данных использовали логарифмический ранговый критерий, а также отдельно проводили расчет отношения рисков (ОР) между группами и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для выявления предикторов ТО использовали регрессионную модель

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и МФА, включенных в исследование (n=238)

Показатель	Все пациенты, n=238	ТО+ (1), n=44	ТО- (2), n=194	p (1 vs 2)
Мужчины, n (%)	191 (80)	38 (86)	153 (78,8)	0,260
Возраст, лет (M±SD)	64,7±8,7	63,8±9,4	65±8,5	0,416
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	105 (44)	14 (31,8)	91 (47)	0,069
Артериальная гипертензия, n (%)	218 (91,6)	40 (90,9)	178 (91,75)	0,856
Сахарный диабет, n (%)	76 (32)	14 (31,8)	62 (40)	0,986
Курение в анамнезе, n (%)	105 (44)	28 (63,6)	77 (39,7)	0,004
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	31 (13)	3 (6,8)	28 (14,4)	0,176
ХСН с ФВ <50%, n (%)	45 (19)	13 (30)	32 (16,5)	0,046
ИБС				
Индексная реваскуляризация на этапе включения в исследование ЧКВ/КШ, n (%)	125 (52,5)/113 (47,5)	29 (66)/15 (34,1)	96 (50)/97 (50)	0,057
Стенокардия напряжения 2-3 ФК	215 (90,3)	37 (84)	178 (91,7)	0,121
Повторные ОКС в анамнезе	18 (7,56)	6 (14)	12 (6,2)	0,092
ИМ в анамнезе >1 года назад, n (%)	134 (56,3)	32 (73)	102 (52,6)	0,015
Сопутствующий атеросклероз периферических артерий				
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	221 (92,8)	42 (95)	179 (92,2)	0,460
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	90 (37,8)	19 (43)	71 (36,6)	0,417
Перемещающаяся хромота ПА-ПБ стадии, n (%)	62 (26)	15 (34,1)	47 (24,2)	0,186
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	21 (8,8)	4 (9)	17 (8,7)	0,945
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	33 (13,8)	7 (16)	26 (13,4)	0,665
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	33 (13,9)	12 (27,3)	21 (10,8)	0,005
Количество пораженных сосудистых бассейнов				
2 периферических бассейна + коронарные артерии, n (%)	71 (29,8)	15 (34)	51 (26,2)	0,298
≥3 периферических бассейна + коронарные артерии, n (%)	20 (8,4)	18 (40)	66 (34)	0,389

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75), M±SD или n (%). ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

пропорциональных рисков Кокса. При построении модели применяли прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В модель вошли переменные со значением критерия статистической значимости по результатам однофакторного анализа <0,05. Для каждого показателя модели приведены ОР и их 95% ДИ.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование (средний возраст 64,7±8,7 лет, 80% мужчин), и сопоставление групп с наличием и отсутствием ТО представлена в таблице 1.

Обращает на себя внимание весьма высокая частота ключевых ФР — медикаментозно компенсированной артериальной гипертензии (91,6%), курения в анамнезе (44%), индекса массы тела >30 кг/м² (44%), сахарного диабета (32%). Более половины пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ) больше года назад (медиана от ИМ до включения в исследование составляет 20,4 мес.), каждый пятый больной имел хроническую сердечную недостаточность

со сниженной фракцией выброса, в подавляющем большинстве случаев обусловленную постинфарктным кардиосклерозом.

В соответствии с критериями отбора все больные имели сопутствующие стенозы ≥50% как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов, в т.ч. сонных артерий (92,8%) и артерий нижних конечностей (37,8%). Атеротромботический инсульт и/или ТИА (больше года назад) перенесли 13,8% пациентов, а клиника перемежающейся хромоты ПА-ПБ стадии отмечена у каждого четвертого больного.

Характеристика исходов, зарегистрированных в период проспективного наблюдения. Медиана наблюдения составила 859 дней (ИКР [523; 1665]). За этот период времени суммарная частота ТО составила 18,5% (в т.ч. фатальных — 4,2%), а суммарная частота ГО — 7,5% (в т.ч. BARC 3-1,7%), что соответствовало 7,2 случаев ТО на 100 пациенто-лет. Среди всех ТО большинство (81,8%) произошло в коронарном бассейне, в т.ч. внезапная сердечная смерть —

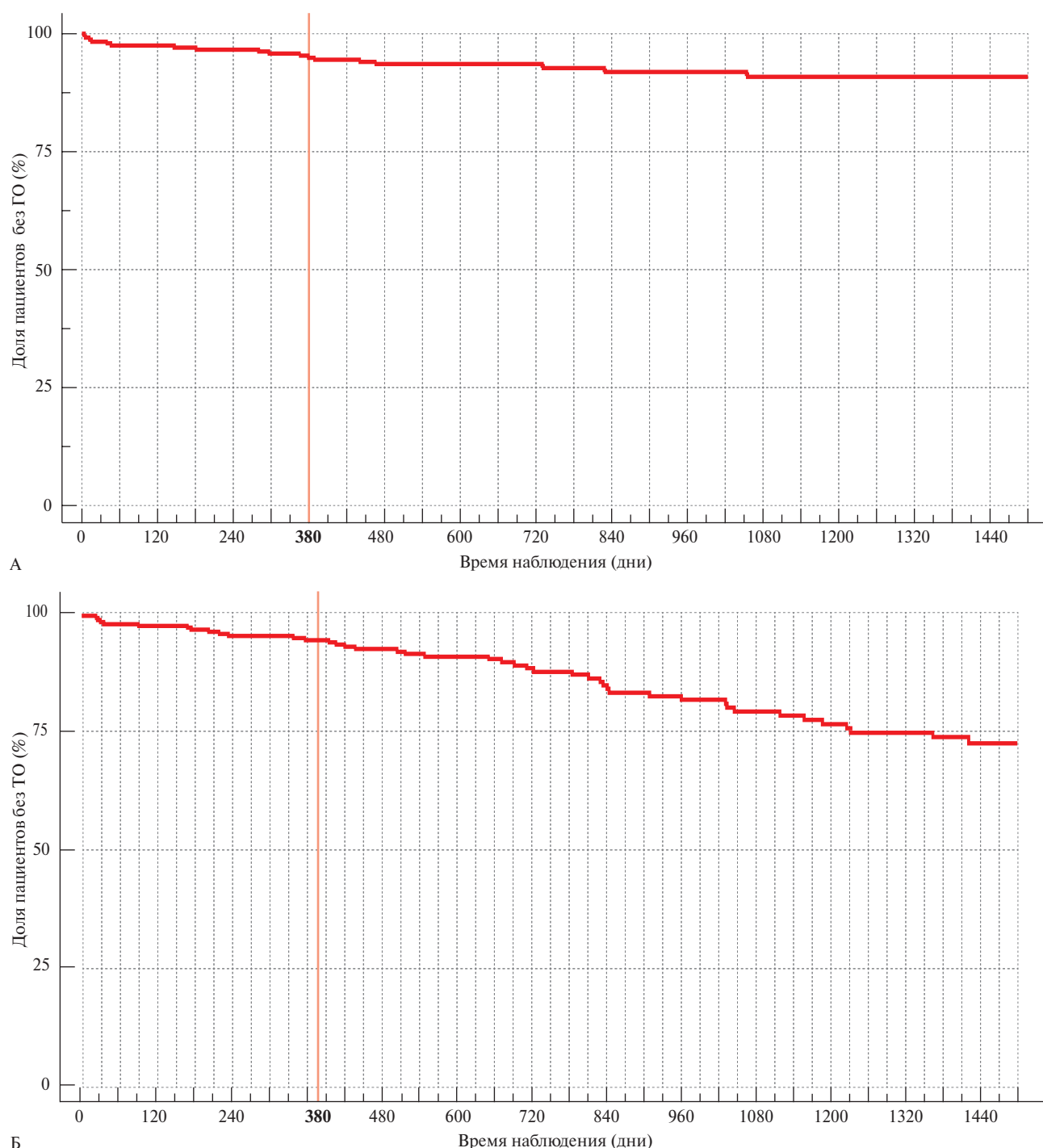


Рис. 1 Накопительные кривые ГО (А) и ТО (Б) за 1500 дней наблюдения.

Примечание: ГО — геморрагические осложнения, ТО — тромботические осложнения.

4 (1,7%) случая, ОКС — 7 (2,9%), потребность во внеплановой реваскуляризации из-за усугубления стенокардии с проведением ЧКВ и КШ соответственно — 21 (8,8%) и 1 (0,4%), и 18,2% в периферических сосудистых бассейнах, в т.ч. ишемический инсульт — 1 (0,4%), острая ишемия, обусловленная тромбозом периферических артерий — 6 (2,6%).

За все время наблюдения не было зарегистрировано ни одного фатального или жизнеугрожаю-

щего кровотечения. Частота ГО составила 2,96 случаев на 100 пациенто-лет. Основными источниками кровотечений являлись слизистая верхних отделов желудочно-кишечного тракта (45% от всех ГО) и носовой полости — 4 случая (22% от всех ГО). Как видно из рисунка 1 А, большинство случаев кровотечений произошли в период ДАТТ, медиана приема которой составила около года (380 дней, ИКР [346; 447]). В отличие от кровотечений ТО реги-

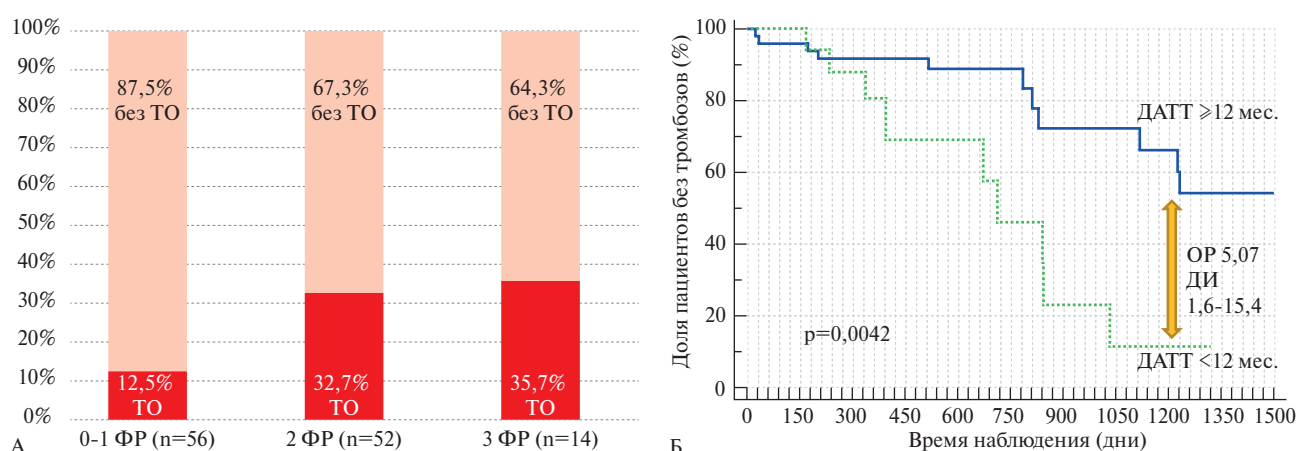


Рис. 2 Частота ТО после плановых ЧКВ в зависимости от ангиографических ФР (А) и продолжительности ДАТТ (Б). На рисунке 2 А все больные имели ≥ 2 ангиографических ФР.

Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФР — факторы риска.

стрировались примерно с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения (медиана до развития ТО составила 703 дня, ИКР [353; 1033]. Анализ актуарной кривой не продемонстрировал каких-либо изменений накопительной частоты ТО (рисунок 1 Б) в связи с окончанием "стандартного" периода ДАТТ 6-12 мес.

Таким образом, несмотря на реваскуляризацию (ЧКВ с имплантацией стентов последних поколений или КШ) и назначение ДАТТ в течение как минимум "стандартного" периода времени, прогноз больных МФА определялся ТО, среди которых каждое пятое событие оказалось непосредственной причиной смерти. Учитывая структуру прогноз-определяющих негативных исходов, дальнейшее направление настоящей работы было связано с поиском предикторов ТО.

Поиск предикторов ТО у больных ИБС и МФА, подвергнутых реваскуляризации миокарда

Результаты однофакторного анализа продемонстрировали хорошо известную взаимосвязь ТО с "классическими" сосудистыми ФР. Действительно, группа пациентов с развившимися ТО характеризовалась достоверно большей исходной частотой курения, перенесенных ИМ и ИИ/ТИА, а также хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса (таблица 1). Кроме того, у больных, перенесших ТО в период проспективного наблюдения, несколько чаще выполнялась исходная коронарная реваскуляризация с помощью ЧКВ, нежели, чем КШ (66 vs 34,1%, $p=0,056$). У больных, переживших период наблюдения без осложнений, подобной разницы в отношении метода начальной реваскуляризации обнаружено не было.

Интересно, что в течение первого года от момента реваскуляризации различий в отношении ТО между группами ЧКВ и КШ не выявлено. По истечении этого срока (почти совпавшего с медианой

прекращения ДАТТ) регистрировался статистически значимый прирост накопительной частоты ТО в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ. К концу периода наблюдения доля больных без ТО в группах КШ и ЧКВ составила соответственно 0,82 vs 0,58 (ОР 2,78, 95% ДИ: 1,48-5,2; $p=0,0013$).

Напрямую сопоставлять группы ЧКВ и КШ было не вполне корректно, тем не менее, по основному клиническому ФР, полу, возрасту и сопутствующему поражению периферических артерий статистически значимых различий зарегистрировано не было. Учитывая достоверно худший прогноз, связанный с ЧКВ, мы сочли необходимым дополнительно проанализировать ангиографические характеристики, отражающие "комплексность" вмешательства и описанные нами в разделе "Материал и методы". По данным однофакторного анализа связь с развитием ТО после плановых ЧКВ продемонстрировали следующие показатели: вмешательство на ≤ 2 сегментах артерий ($p=0,02$, $\chi^2=5,4$), суммарная длина имплантированных стентов < 26 мм ($p=0,03$, $\chi^2=4,48$ и ROC для выбора отрезного значения-AUC (площадь под кривой) = 0,59, $p=0,127$), а также недостижение полной реваскуляризации миокарда ($p=0,13$, $\chi^2=2,18$). Как показано на рисунке 2 А, вероятность неблагоприятных исходов закономерно увеличивалась по мере накопления "бремени" ангиографических ФР. У лиц с сочетанием двух ФР частота ТО составила 32,7%, а у лиц с тремя ФР таковая превысила 35%.

Разумно было предположить, что неблагоприятное влияние на прогноз клинических и ангиографических ФР могло в той или иной степени быть модифицировано путем продления ДАТТ. Условия регистра никак не лимитировали лечащих врачей в отношении ДАТТ, медиана продолжительности которой, как мы уже указывали, составила около года. Исходя из этого, были сформированы прак-

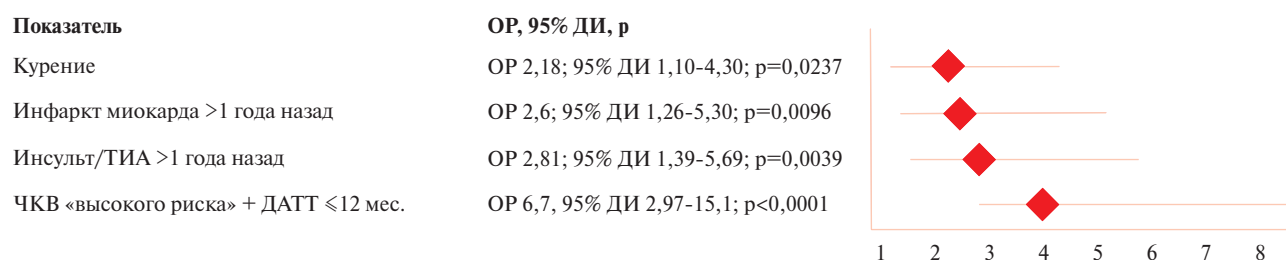


Рис. 3 Независимые предикторы ТО у больных ИБС с МФА, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса). ЧКВ "высокого риска" — наличие ≥2 ангиографических факторов: вмешательство на ≤2 сегментах артерий, суммарная длина имплантированных стентов <26 мм, недостижение полной реваскуляризации миокарда.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТО — тромботические осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

тически одинаковые по мощности группы "стандартной" и "продленной" ДАТТ, для распределения в которые было условно принято отрезное значение продолжительности лечения, равное 12 мес.

Как видно из рисунка 2 Б, стандартной продолжительности ДАТТ было явно недостаточно для профилактики ТО у больных, подвергнутых ЧКВ высокого риска. Напротив, продление терапии в этом случае оказывало отчетливый положительный эффект, усиливающийся по мере продолжительности проспективного наблюдения.

К сожалению, улучшения исходов при продлении ДАТТ не было в других группах высокого риска, и в первую очередь — у больных с перенесенными до включения в исследование ИМ и/или ИИ/ТИА. Не было пользы от продленного лечения и у больных, подвергнутых КШ. Заметим при этом, что в настоящем фрагменте регистра речь шла исключительно о комбинации аспирина и клопидогрела. Другие варианты длительной ДАТТ не изучались.

Таким образом, исходя из данных однофакторного анализа, можно было полагать, что у больных с МФА развитие ТО зависело от ряда клинических и ангиографических факторов риска, метода выполнения реваскуляризации и продолжительности ДАТТ. Все эти факторы были включены в пошаговый регрессионный анализ, выполненный с поправкой на пол и возраст. Результаты поиска независимых предикторов ТО в модели пропорциональных рисков Кокса представлены на рисунке 3 (статистическая мощность модели в целом $\chi^2=40$; $p<0,0001$). Такие ФР, как курение, а также перенесенные тромботические эпизоды в коронарном и церебральном бассейнах сохранили значимость и в многофакторной модели. Среди всех предикторов неблагоприятного прогноза наиболее значимым оказалось выполнение ЧКВ "высокого риска" в сочетании с продолжительностью ДАТТ <12 мес. Такая стратегия реваскуляризации по сравнению с любыми другими сопровождалась увеличением риска развития ТО в 6,7 раза, 95% ДИ: 4,7-48 ($p<0,0001$) (рисунок 3).

Обсуждение

Анализируя результаты, следует, прежде всего, обратить внимание на проблему МФА, не утратившую своей актуальности со времен относительно старых и преимущественно "консервативных" клинических исследований и регистров [11]. Напомним, что суммарная частота ТО в регистре REACH составила 3,6-3,9% среди всех пациентов, в то время как в подгруппе с МФА — 7,1% за 2 года наблюдения, причем риск развития ТО возрастал по мере увеличения количества пораженных периферических бассейнов. Наши данные, полученные несколько десятилетий спустя на когорте больных МФА, получавших более совершенную медикаментозную терапию и дополнительно подвергнутых инвазивному лечению, по-прежнему демонстрируют неприемлемо высокую частоту ТО в различных сосудистых бассейнах, достигшую почти 20%. Интересно, что в течение всего периода наблюдения, превысившего 4 года, не было отмечено никакой тенденции к стабилизации атеротромботического процесса и уменьшению вероятности неблагоприятных исходов.

Столь неоптимистичный прогноз логично объясняется множеством сопутствующих ФР, определяющих высокую готовность к тромбозу. Речь идет о перенесенных ранее ТО (ИМ и ИИ/ТИА), сахарном диабете и курении. Кроме того, МФА, сам по себе, характеризуется выраженной активацией внутрисосудистого свертывания крови, и степень распространенности атеротромботического процесса тесно коррелирует с исходами больных МФА [12]. Подчеркнем, что в отличие от других исследований (например, REACH), мы использовали весьма жесткие критерии МФА, а именно — одновременное наличие ИБС с многососудистым поражением коронарного русла и периферического атеросклероза. Подобное "бремя атеротромботического процесса" и обуславливало развитие ТО практически у каждого пятого включенного пациента.

Принято считать, что реваскуляризация миокарда является одним из ключевых факторов, при-

званных улучшить прогноз больных ИБС, особенно имеющих многососудистое поражение коронарного русла. Данное положение, безусловно, справедливое для случаев ОКС, далеко не всегда подтверждается у стабильных больных. Набольшие вопросы вызывает целесообразность выполнения плановых ЧКВ. Ни одно из исследований начала XXI в. не смогло продемонстрировать преимуществ ЧКВ перед оптимальной медикаментозной терапией. Метаанализ этих исследований, опубликованный в 2012г, не обнаружил улучшения выживаемости или снижения риска ИМ после ЧКВ [13]. Одно из последних крупных исследований в этой области — ISHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), отличительной особенностью которого было использование стентов последних поколений, также не выявило дополнительной пользы от ЧКВ, в т.ч. в подгруппах высокого риска, например, при сахарном диабете, традиционно определяющих прогноз при стенозах передней нисходящей артерии, тяжелой ишемии миокарда [14]. В свою очередь вынуждены констатировать явно неоптимальные исходы ЧКВ в сравнении с КШ у больных с МФА. Напомним, что в подгруппе ЧКВ использовались исключительно стенты низкой тромбогенности, однако в период проспективного наблюдения ТО перенес каждый пятый пациент.

Традиционный подход к стратификации риска инвазивного лечения заключается в оценке ангиографических характеристик и особенностей ЧКВ. Около 10 лет назад было введено понятие "комплексности" вмешательства, определяемого, в частности, количеством имплантированных стентов, их суммарной длиной, а также количеством сосудов, подвергнутых стентированию. Тогда же стали говорить, что такое протяженное, многососудистое ЧКВ наиболее опасно в отношении в отношении развития ТО (эта точка зрения не находит однозначного подтверждения в исследованиях последних лет со стентами очень низкой тромбогенности).

Очевидно, что у больных, включенных в наш регистр, эндоваскулярные хирурги как раз старались избегать таких комплексных процедур ЧКВ высокого риска. Как следствие, у значительной части больных реваскуляризация с помощью ЧКВ была неполной. Полагаем, что при многососудистом (особенно, диффузном) поражении относительно небольшая протяженность стентирования (обычно имплантировался один стент, длина которого составляла, в среднем, 32 мм) могла приводить к неполному покрытию атеросклеротических бляшек, развитию краевых диссекций и, наконец, к неоптимальному прилеганию балок стента к стенке сосуда.

Все эти ожидаемые недостатки закономерно нивелировались в группе КШ в связи с техникой операции, предусматривающей полную реваску-

ляризацию, включая дистальные анастомозы к пораженной артерии. Можно также полагать, что в случае ЧКВ у больных с многососудистым и многоуровневым поражением ситуация была бы улучшена с использованием методов внутрисосудистой визуализации, позволяющих минимизировать риски осложнений, связанных с выбором и техникой установки стента. Уместно в этой связи упомянуть данные рандомизированных исследований и регистров, сравнивавших имплантацию стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) и под обычным ангиографическим контролем (как в нашем регистре) [15]. Было показано, что в случае ВСУЗИ постдилатация стентов использовалась чаще, размеры стентов, конечные минимальные диаметры просвета при использовании ВСУЗИ были увеличены и, соответственно, снижался риск мальпозиции. Также суммарно было имплантировано больше стентов, а медиана общей длины имплантированных стентов была выше, что логично снижало риск неполного покрытия атеросклеротических бляшек и развития краевых диссекций [16].

Очевидное преобладание тромбозов над кровотечениями в структуре прогноз-определяющих исходов диктует необходимость длительной многокомпонентной антитромботической терапии у обсуждаемых пациентов с МФА. В настоящем регистре такой доступной во всех отношениях опцией было сочетание аспирина с клопидогрелом. Начальная ДАТТ в течение, как минимум, 6-12 мес. с возможным продлением является стандартом в случае плановых ЧКВ. Назначение ДАТТ в течение того или иного срока после КШ менее изучено, особенно у стабильных больных. Имеются данные, что такое лечение может улучшить отдаленную проходимость венозных шунтов, в первую очередь, при выполнении операций без искусственного кровообращения. В рамках клинических регистров, отражающих реальную практику, в т.ч. в "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова", ДАТТ после КШ назначается относительно часто в надежде улучшить прогноз после сложных в техническом отношении операций, особенно при диффузном поражении коронарных артерий [17].

Принимая во внимание все ограничения, связанные с наблюдательным характером регистра и отсутствием рандомизации, можно все же уверенно говорить об очевидной пользе продления ДАТТ после процедур ЧКВ. На первый взгляд, наши данные противоречат хорошо известному исследованию DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy), также включавшему больных после ЧКВ [18]. Возможным объяснением могут быть различия в характеристиках пациентов. Доля лиц с анамнезом ОКС в исследовании DAPT была относительно невелика (~25%). Напомним также, что критерием включе-

ния в DAPT являлось отсутствие каких-либо осложнений в течение ближайшего года после ЧКВ, что определяло относительно невысокую вероятность последующих ишемических событий, и, как следствие, отсутствие выгоды от продленного антитромботического лечения. Наши больные, в свою очередь, были тяжелее, они характеризовались выраженным "бременем атеротромбоза" с одновременным вовлечением нескольких коронарных и периферических бассейнов.

По нашим данным, прогноз после ЧКВ у больных с МФА определяли ангиографические показатели, так или иначе отражающие неполноту реваскуляризации. При такой "неоптимальной" ЧКВ логично ожидать (ре)активацию атеротромботического процесса именно в местах травмированных бляшек, не покрытых стентами. Исходы в этих случаях могут быть улучшены путем продления ДАТТ, что и было показано в настоящей работе.

К сожалению, продленная ДАТТ не смогла модифицировать негативное влияние на прогноз ключевых клинических ФР. Речь идет о ранее перенесенных ТО — ИМ и ИИ/ТИА (рисунок 3). Уместно напомнить, что в настоящем фрагменте регистра не изучались отличные от клопидогрела и, возможно, более эффективные, режимы продленного антитромботического лечения, включающие в дополнение к аспирину — тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.

Около 30,7% больных с МФА перенесли ИМ <3-х лет назад и, таким образом, скорее подходили под критерии назначения низкой дозы тикагрелора, определенные на основании исследования PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events (Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) [19]. Как известно, эффекты такого лечения максимальны при отсутствии длительного перерыва после окончания обязательной ДАТТ, назначенной в связи с индексным ОКС. При перерыве в ДАТТ свыше года эффект тикагрелора практически полностью терялся. К сожалению, имеющаяся в сегодняшнем распоряжении база данных не дает возможности оценить характеристики больных, перенесших ИМ, которые могли бы иметь наибольшую пользу от длительного лечения тикагрелором. Заметим лишь, что медиана от ИМ до включения в настоящее исследование составила 20,4 мес. Таким образом, доля больных, у которых целесообразность тикагрелора не вызывала бы никаких сомнений, была невелика.

Еще одно основание для назначения тикагрелора — анамнез ЧКВ у больных с сопутствующим сахарным диабетом — исследование THEMIS PCI

(Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention) [20]. С формальной точки зрения, переход с клопидогрела на тикагрелор 60 мг мог бы быть осуществлен спустя 6 мес. у ~40% больных в группе ЧКВ, однако в реальной практике (по крайней мере, по нашим данным) этого практически не происходит.

Оговоримся, что в исследование PEGASUS не включались больные, подвергнутые КШ, а в исследовании THEMIS и PEGASUS — больные с анамнезом ИИ. Подобных ограничений не было в исследовании аспирина с ривароксабаном (COMPASS) — комбинации, снижавшей риск любых ишемических событий, сосудистой смерти и смерти от любых причин. Как видно, профиль больных (стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла + периферический атеросклероз) наилучшим образом подходит под критерии COMPASS. Неудивительно, что с течением времени доля пациентов в настоящем регистре, получающих аспирин с ривароксабаном, неуклонно увеличивается. Крайне интересным и актуальным было бы напрямую сопоставить эффективность и безопасность двух вариантов многокомпонентной антитромботической терапии, включающей в дополнение к аспирину клопидогрел либо ривароксабан, что и планируется в дальнейшем¹.

Заключение

Данные фрагмента регистра РЕГАТА-1 свидетельствуют, что прогноз больных ИБС с МФА определяется ТО, частота которых остается на неприемлемо высоком уровне, несмотря на реваскуляризацию миокарда с последующим назначением ДАТТ (аспирин + клопидогрел). Анализ предикторов ТО показал, что выполнение ЧКВ не является оптимальным способом улучшить прогноз у обсуждаемой категории больных, по крайней мере, в условиях стандартной продолжительности ДАТТ и отсутствии ВСУЗИ. У больных с ФР, определяющими высокую готовность к тромбообразованию (речь идет об анамнезе ИМ и ИИ/ТИА), продление ДАТТ с помощью клопидогрела не снижало риск ТО. В этих случаях логично использовать отличные от клопидогрела с аспирином режимы ДАТТ, ориентируясь на критерии исследований, в которых эти режимы были изучены.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

¹ Панченко Е. П., Кривошеева Е. Н., Хакимова М. Б. и др. Сборник проектов конкурса "Всероссийская научная школа "Медицина молодая". Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова. г. Москва. 2023;566-76.

Литература/References

- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am J of Hypertension. 1994;7:7-12. doi:10.1093/ajh/7.7.7S.
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. J Am Coll Cardiol. 2016;68(17):1851-64. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.760.
- Shukurov FB, Rudenko BA, Feshchenko DA, et al. Strategy for endovascular treatment of a patient with combined coronary and carotid artery atherosclerosis: a case report. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3442. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Фещенко Д.А. и др. Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3442. doi:10.15829/1728-8800-2022-3442.
- Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vascular Medicine. 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863X103732.
- Fowkes FG, Low LP, Tuta S, et al. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. Eur Heart J. 2006;27(15):1861-7. doi:10.1093/eurheartj/ehl114.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Krivosheeva EN, Komarov AL, Galyautdinov DM, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). Aterotromboz = Atherothrombosis. 2021;11(2):30-43. (In Russ.) Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Галляутдинов Д.М. и др. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной анти тромботической терапии РЕГАТА). Атеротромбоз. 2021;11(2):30-43. doi:10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Kurbanov SK, Vlasova EE, Salichkin DV, et al. In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. Cardiobulletin. 2019;14(1):60-6. (In Russ.) Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. и др. Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2019;14(1):60-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401160.
- Komarov AL, Panchenko EP. Incidence rate of various vascular beds impairment and pharmacological treatment of patients at high risk of atherothrombotic complications. Russian results of international trial AGATHA. Cardiology. 2004;44(11):39-44. (In Russ.) 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.
- Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б. и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. Атеротромбоз. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
- Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5(4):476-90. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
- Maron DJ, Hochman SJ, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. New Engl J Med. 2020;382(15):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2018;39(35):3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
- Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. Int J Cardiol. 2013;170(1):54-63. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.002.
- Zhu Y, Xue Q, Zhang M, et al. Effect of ticagrelor with or without aspirin on vein graft outcome 1 year after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Dis. 2020;12(9):4915-23. doi:10.21037/jtd-20-1177.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2019;394(10204):1169-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)31887-2.