



Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий

Арутюнов А. Г.^{1,2}, Батлук Т. И.^{1,2}, Башкинов Р. А.^{1,3}, Трубникова М. А.^{1,4}

У пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение двух и более бассейнов или мультифокальный атеросклероз (МФА), риски ишемических событий крайне высокие. МФА приводит не только к развитию сердечно-сосудистых исходов, но и к снижению качества жизни пациента, уменьшению ее продолжительности, в большинстве случаев — к инвалидизации. Распространенность этой патологии и значимость профилактики неблагоприятных исходов часто недооценивается. В настоящем литературном обзоре рассматривается проблема МФА в контексте ключевых работ по исследованию распространенности, течению многососудистого поражения и снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у этой группы пациентов, с акцентом на антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, заболевание периферических артерий, ишемическая болезнь сердца, антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании «Байер» (PP-XAR-RU-0881-1).

¹Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Сочи, Россия.

Арутюнов А. Г.* — д.м.н., доцент, генеральный секретарь, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Батлук Т. И. — к.м.н., медицинский советник, ассистент

кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФР — фактор риска, MACE — major adverse cardiovascular events (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

Рукопись получена 25.11.2021

Рецензия получена 07.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808

Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events

Arutyunov A. G.^{1,2}, Batluk T. I.^{1,2}, Bashkinov R. A.^{1,3}, Trubnikova M. A.^{1,4}

In patients with atherosclerotic lesions of two or more systems or multifocal atherosclerosis (MFA), the risks of ischemic events are extremely high. MFA leads not only to cardiovascular outcomes, but also to a decrease in the patient's quality of life, life expectancy, and in most cases to disability. The prevalence of this pathology and the importance of preventing adverse outcomes are often underestimated. This literature review examines the problem of MFA in the context of key studies on the prevalence, course of multivessel disease and the reduction of the risk of cardiovascular events in this group of patients, with an emphasis on antiplatelet and anticoagulant therapy.

Keywords: multifocal atherosclerosis, peripheral arterial disease, coronary artery disease, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0881-1).

В настоящий момент большой клинический и социальный интерес представляет проблема мультифокального атеросклероза (МФА). В последнее десятилетие обсуждение атеросклероза как системного процесса вышло на первый план благодаря проведению ряда исследований в этой области. Известно, что каждый пятый пациент с выявленным атеро-

¹Eurasian Association of Therapists, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁴LLC Fresenius Medical Care Kuban, Sochi, Russia.

Arutyunov A. G.* ORCID: 0000-0003-1180-3549, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X.

*Corresponding author:

Agarutyunov@mail.ru

Received: 25.11.2021 **Revision Received:** 07.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Arutyunov A. G., Batluk T. I., Bashkinov R. A., Trubnikova M. A. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808

склеротическим процессом имеет поражение сразу нескольких бассейнов [1, 2]. Несмотря на то, что термин МФА применяется не во всех странах, российскими и европейскими экспертами он применяется как описание системного процесса, с поражением двух и более артериальных бассейнов, склонный к прогрессированию и распространению за пределы

клинически манифестирующего бассейна [3]. Эта позиция во многом схожа с позицией Европейского общества кардиологов (2017г) где как “клинически значимое” определяется атеросклеротическое поражение как минимум 2 основных артериальных бассейнов [4].

К факторам риска (ФР) развития МФА относят такие клинические состояния, как:

- артериальную гипертензию (АГ),
- предиабет,
- сахарный диабет (СД) 2 типа,
- дислипотеинемии,
- снижение фракции выброса левого желудочка,
- курение,
- хроническую сердечную недостаточность,
- хроническую болезнь почек,

а также некоторые другие факторы, представляющие пока лишь научный интерес, например, сененция (“дряхление”) клеток. Вклад гендерной составляющей носит дискуссионный характер: в одних исследованиях мужской пол был ассоциирован с развитием МФА, в других — женский [5-8]. Выделяют основные бассейны поражения артериального русла: цереброваскулярный, коронарный и бассейн артерий нижних конечностей.

Следует упомянуть, что под термином периферический атеросклероз подразумевается атеросклеротический процесс в любой не коронарной артерии — в т.ч. почечной или мезентериальной, а не только артериях нижних конечностей и в цереброваскулярном бассейне [4, 9, 10].

Известно, что прогрессирование атеросклеротического поражения в пределах одного бассейна увеличивает риск манифестации поражения в других бассейнах, характеризуя этот процесс как системное генерализованное заболевание. Сочетанное наличие атеросклероза в различных артериальных бассейнах является независимым предиктором и ухудшает прогноз пациентов относительно развития серьезных сердечно-сосудистых катастроф, в особенности, острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта [11-15]. Терапия, направленная на модификацию ФР, представляет собой основу лечения данной группы пациентов. И определяется тремя важными направлениями: коррекцией дислипидемии и системного воспаления [16], лечением сопутствующей патологии [17] и профилактическими мероприятиями, снижающими риск события непосредственно в артерии, основанными на назначении антиагрегантов и антикоагулянтов [18].

Специалисты также отмечают тот факт, что вероятность наличия МФА выше у пациентов, имеющих поражение периферических артерий, чем у имеющих поражение только коронарных артерий. Так как чаще всего локализация на периферии ассоциирована с более обширным и тяжелым вовлечением

артериального русла, что подразумевает худший прогноз [19].

Распространенность МФА

Оценка распространенности и течения МФА на больших выборках пациентов была проведена с помощью крупных регистров. По данным регистра CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), включившего в себя 95749 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, 10675 человек имели поражение двух артериальных бассейнов и 1556 человек — трех. Анализ данных показал, что большее поражение кровеносного русла было связано с пожилым возрастом, мужским полом, высокими показателями артериального давления, липидов крови, наличием почечной недостаточности и диабета 2 типа, снижением фракции выброса левого желудочка и признаками хронической сердечной недостаточности, но с более низким индексом массы тела и меньшим процентом курильщиков. Риск ишемических событий увеличивался прямо пропорционально увеличению количества пораженных бассейнов: показатель отношения шансов (ОШ) 1,07 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,12), ОШ 1,25 (95% ДИ 1,18-1,33) и ОШ 1,31 (95% ДИ 1,15-1,46), $p < 0,001$ для одно-, двух- и трехсосудистого поражения, соответственно, по сравнению с отсутствием поражения [6].

Проблема МФА получила широкую огласку после публикации результатов регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), в который были включены 68236 пациентов из 44 стран в возрасте от 45 лет (средний возраст составил 68 лет) с 3-мя и более ФР атеросклероза с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеванием периферических артерий (ЗПА) или поражением цереброваскулярного бассейна. Распространенность МФА в этой популяции составила почти 16%. И неутешительные данные были получены в отношении этой группы пациентов — риск достижения первичной конечной точки (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, смерть от сердечно-сосудистых событий) значительно увеличивался в течение четырехлетнего наблюдения: отношение рисков (ОР) 1,99 (95% ДИ 1,78-2,24), $p < 0,001$. Авторы приходят к выводу, что МФА был более сильным независимым ФР развития неблагоприятных событий, даже чем диабет, что отклонило прежде сформулированную гипотезу об их эквивалентности [20]. Говоря о выводах, получаемых в регистрах реальной клинической практики, не стоит забывать и об их ограничениях, в т.ч. по финансовым причинам работа некоторых центров была прекращена, а конечные точки остались неоцененными [21]. При проведении регистра не подразумевается какое-либо вмешательство, что не позволяет выстра-

ивать причинно-следственные связи или полагаться на их высокую достоверность.

Также оценку распространенности МФА проводили и в отдельных популяциях. В исследовании AGATHA (a Global Atherothrombosis Assessment), в котором оценивалась степень атеросклеротического поражения с использованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов с сосудистым заболеванием, в работу был включен 8891 пациент. Среди всех обследованных, 7099 человек имели установленное атеросклеротическое заболевание: 27,6% — двухсосудистое поражение, 7,1% — трехсосудистое. Снижение показателя ЛПИ было обратно связано с локализацией и количеством вовлеченных артериальных русел ($p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что атеросклеротическое заболевание часто возникает более, чем в одном месте [22]. Другое исследование SMART (Second Manifestations of ARterial disease) установило, что количество задействованных в атеросклеротическом процессе сосудистых русел увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти — ОР 4,40 (95% ДИ 2,32-8,35) для пациентов с тремя и более пораженными бассейнами, по сравнению с двумя — ОР 2,13 (95% ДИ 1,29-3,50) [15]. Российские исследования, выполненные в г. Кемерово, показали, что даже наличие менее выраженных стенозов (30%), локализованных в периферических артериях и артериях дуги аорты, также является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС, риск сохранялся даже после проведения вмешательства по поводу коронарного шунтирования [23, 24]. При использовании разных критериев определения МФА, учитывая стенозы $\geq 50\%$ или $\geq 30\%$, определялась разная распространенность: 27,5% и 47,4%, соответственно. Ключевыми факторами, ассоциированными с распространенностью, для данной популяции, были возраст, курение в анамнезе и АГ вне зависимости от критериев постановки диагноза МФА. Kwon H, et al. в своем исследовании у пациентов с атеросклерозом сонных артерий продемонстрировали, что частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального ИМ, инсульта и смерти от всех причин) у пациентов с умеренными ($< 50\%$) и выраженными ($\geq 50\%$) стенозами сонных артерий может не различаться [25]. В качестве скринингового метода диагностики поражения периферических артерий у пациентов с ИБС может использоваться показатель толщины комплекса интима-медиа [26]. В исследовании с участием 1045 пациентов, среди которых МФА был выявлен у 480, было показано, что лица с МФА чаще имели АГ (p от 0,03 до $< 0,001$), дислипидемию ($p < 0,001$), уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) 3 мг/л или выше ($p = 0,005$), в большинстве случаев были курильщиками в настоящее время ($p < 0,001$)

или в прошлом (p от 0,03 до 0,001). Находкой в исследовании стало то, что по сравнению с поражением сонных артерий, поражение артерий нижних конечностей чаще являлось компонентом полисосудистого заболевания ($p = 0,002$) и сочеталось с большим количеством атеросклеротических поражений других областей ($p = 0,02$) [27]. Это исключительно важная информация, т.к. именно сонные артерии, а не артерии нижних конечностей, часто становятся объектом поиска в реальной практике при обследовании индивида. Частично эти данные были подтверждены в работе, выполненной на севере Европы, в Нидерландах. Там выполнялась оценка наличия полисосудистого заболевания у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сосудах, и выявление связи с воспалительными и клиническими ФР. Был включен 431 пациент старшей возрастной группы (средний возраст составил 68 лет). Установлено, что поражение одного артериального русла выявлялось у 29% пациентов, тогда как у большинства пациентов отмечалось полисосудистое поражение: атеросклероз двух областей отмечался у 45% пациентов, трех — 23% и четырех — 3%. Более того, анализ медицинских карт показал, что у 35% пациентов была ошибочно отмечена только одна область поражения, что позволяет сделать вывод о большем распространении и недостаточной диагностике МФА даже в странах с высоко развитой системой здравоохранения. Еще одной находкой этого исследования стали уровни воспалительного маркера — вчСРБ — они возрастали с увеличением количества пораженных артерий ($p < 0,001$). Возраст > 70 лет, мужской пол, индекс массы тела > 25 кг/м² и вчСРБ были независимо связаны с МФА [28].

Изучалась также связь распространенности МФА с отдаленными исходами. Например, в популяционной выборке (регистр CRUSADE), включившей 34205 человек, перенесших ИМ без подъема ST в возрасте > 65 лет, пациенты, имеющие полисосудистое поражение, страдали большим количеством сопутствующих заболеваний, реже подвергались операциям по реваскуляризации и в меньшей степени получали другие рекомендованные вмешательства. Частота смерти в течение 3 лет наблюдения возрастала с увеличением количества пораженных артериальных бассейнов. Для группы больных с двухсосудистым поражением она составила 48% для ИБС+ЗПА, 52% для ИБС и поражения цереброваскулярного бассейна; с трехсосудистым поражением 59% по сравнению с однососудистым поражением — 33%. Самый высокий риск фатального исхода был в группе с вовлечением в процесс трех сосудистых русел ОР 1,49 (95% ДИ 1,38-1,61) [14]. Тем самым МФА является независимым прогностическим ФР среди пациентов с ОКС, что подтверждалось и в других исследованиях [29, 30].

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА

Лечение пациентов с многососудистым поражением представляет собой особую клиническую задачу, как было уже упомянуто, данная популяция имеет наиболее высокие риски развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Поэтому крайне необходимо выстраивать тактику ведения такой когорты пациентов с акцентом на профилактику неблагоприятных событий.

Исследования, описанные далее, имели неодинаковые цели, но сравнивали различные подходы к профилактике, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА.

Антиагрегантная терапия

Изначально для предупреждения атеротромботических осложнений у больных с МФА использовалась антиагрегантная терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (или в случае непереносимости — клопидогрелом) при стабильном течении ИБС и с присоединением клопидогрела при наличии клинических проявлений ЗПА. С течением времени появлялись исследования, направленные на изучения влияния различных представителей антагонистов P2Y-рецепторов на профилактику возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Стоит отметить, что в большинстве исследований антиагрегантная терапия не показала значимого снижения общей смертности и частоты ампутаций у группы пациентов с МФА, но оказывала влияние на крупные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events — MACE). Кроме того, некоторые препараты повышали риск кровотечений.

Раннее исследование по сравнению терапии АСК и клопидогрелом — CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events), включило в себя 19185 пациентов, среди которых были лица с многососудистым поражением (23% имели двухсосудистое поражение и 3% — трех). Частота развития сердечно-сосудистых событий в группе АСК у этой популяции составила 19,84% и 17,39% в группе клопидогрела. Однако авторы также отмечали, что частота исходов у пациентов с подтвержденным МФА была больше в отличие от общей выборки, где, например, при приеме АСК она составила 14% [31, 32].

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction), 21162 человека, изучалась эффективность профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью приема тикагрелора у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с группой плацебо на фоне низких доз АСК. Группа больных с наличием перенесенного ИМ в анамнезе и ЗПА через 3 года наблюдения имела высокий риск MACE — 19,3%, по сравнению с груп-

пой без ЗПА — 8,4% (ОР 1,60; 95% ДИ 1,20-2,13). Тикагрелор показал эффективность в отношении уменьшения относительного риска MACE вне зависимости от наличия ЗПА, но в группе наличия было продемонстрировано большее его снижение [33, 34].

Сравнение эффективности терапии клопидогрела в комбинации с низкими дозами АСК и плацебо с низкими дозами АСК в течение 28 мес. проводилось в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance). В подгрупповом анализе 12153 человек, имевших поражение как минимум одного артериального бассейна, подтвержденное документально, было показано, что частота первичной конечной точки (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть, включая кровотечения) незначительно снижалась в группе клопидогрела и составила 6,9%, в группе плацебо — 7,9% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77-0,998), $p=0,046$. В целом клопидогрел с аспирином не были значительно эффективнее, чем монотерапия аспирином для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений [35].

В исследовании EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease) было включено 13885 пациентов (средний возраст — 66 лет) с ЗПА, в т.ч. и с наличием поражения других бассейнов (коронарного и цереброваскулярного). Целью являлась оценка эффективности терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом в предотвращении серьезных событий — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или ишемический инсульт и определение риска серьезных кровотечений у пациентов с ЗПА. Из всех обследованных ЗПА и ИБС имели 2639 пациентов (19%); ЗПА и цереброваскулярные заболевания — 2049 (15%) и 1393 (10%) имели и ЗПА, и ИБС, и поражение цереброваскулярного бассейна. Авторы делают выводы о том, что риск неблагоприятных событий (включая реваскуляризацию нижних конечностей) был выше при поражении нескольких сосудистых бассейнов по сравнению с наличием только ЗПА: для пациентов с ЗПА и цереброваскулярным заболеванием скорректированное ОР 1,34 (95% ДИ 1,15-1,57), $p<0,001$; для ЗПА и ИБС — 1,65 (95% ДИ 1,43-1,91), $p<0,001$; для ЗПА, ИБС и цереброваскулярного заболевания — ОР 1,99 (95% ДИ 1,69-2,34; $P<0,001$). Однако тикагрелор не показал преимущества перед клопидогрелом [36].

Также исследовались когорты, потенциально имевшие пациентов с МФА. Целью исследования DAPT (Dual Antiplatelet Therapy), 9961 человек, было изучение влияния различной антитромбоцитарной терапии на частоту тромбозов стента с лекарственным покрытием, возникновение событий MACE и кровотечений, где дополнительный прием тиенопиридина в течение 18 мес. продемонстрировал статистически значимые различия по сравнению

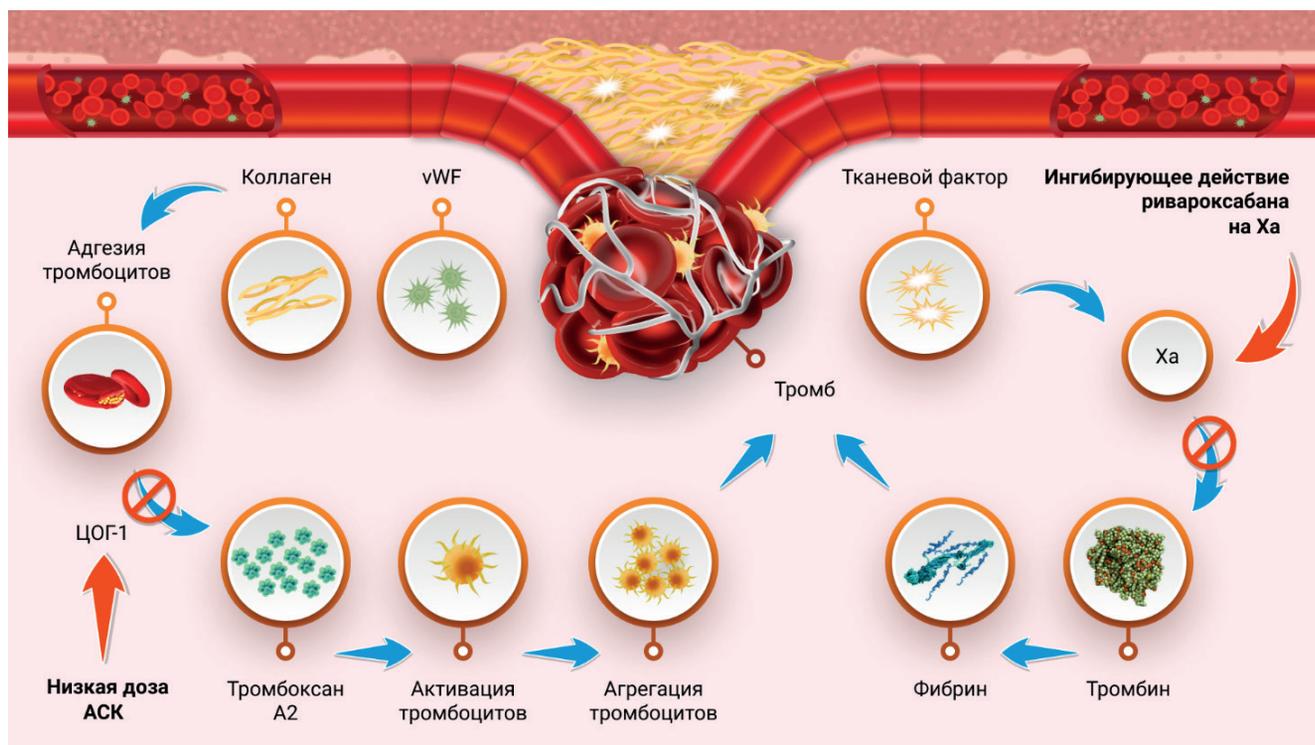


Рис. 1. Пути патогенеза тромбообразования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1, vWF — фактор Виллебранда.

с аспирином в сторону снижения рисков, но было зафиксировано увеличение числа кровотечений [37].

Антикоагулянтная терапия

Помимо вышеописанных препаратов большой интерес представляет концепция усиления антиагрегантной терапии добавлением антикоагулянта (в частности, прямого ингибитора фактора Ха — ривароксабана, апиксабана). Этот подход связан с механизмом тромбообразования и необходимостью воздействия на оба его пути: тромбоцитарный и коагуляционный. Процесс тромбообразования у пациентов с атеросклерозом начинается с разрушения бляшки, приводящего к высвобождению тканевого фактора, субэндотелиального коллагена и фактора Виллебранда. Тканевой фактор запускает активацию фактора Ха, который инициирует конечный путь коагуляционного каскада и приводит к образованию тромбина, в результате чего происходит формирование фибринового тромба и активация тромбоцитов. Также тромбоциты, прикрепляясь к коллагену и связываясь с фактором Виллебранда, высвобождают тромбоксан А2, который активирует другие тромбоциты и вызывает их агрегацию. Под действием фибрина активированные тромбоциты и агрегаты тромбоцитов образуют тромб. Ингибирование фактора Ха (антикоагулянты) и подавление синтеза тромбксана А2 (антиагреганты) позволяют пациентам с МФА снизить риски ишемических событий (рис. 1) [38].

Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events-2) изучали эффекты добавления апиксабана у пациентов после недавно перенесенного ОКС (в комбинации с как минимум двумя дополнительными ФР повторных событий) по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной антиагрегантной терапии. Испытание новой комбинации досрочно прекратили из-за высокого числа серьезных кровотечений и отсутствия снижения повторяющихся ишемических событий [39].

Исследования с другим ингибитором Ха фактора, ривароксабаном, у пациентов с различными проявлениями атеросклероза, были более успешными. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51), 15526 пациентов с недавним ОКС, изучавшее действие ривароксабана, выявило, что его применение значительно снижает события MACE по сравнению с плацебо — 8,9% и 10,7%, соответственно, ОР 0,84 (95% ДИ 0,74-0,96), $p=0,008$. Уровень смертности от сердечно-сосудистых причин составил 2,7% vs 4,1% ($p=0,002$) и от любых причин — 2,9% vs 4,5% ($p=0,002$) при приеме 2,5 мг ривароксабана. Несмотря на повышение риска больших и внутричерепных кровотечений, это не приводило к повышению частоты смертельных кровотечений [40].

Существенным прорывом в лечении пациентов с МФА стали результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease) у пациентов со стабильной атеросклеротической болезнью, которое было прекращено досрочно в связи с регистрацией преобладающей эффективности схемы лечения ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК. В рамках исследования было проведено сравнение применения низких доз ривароксабана с АСК (2,5 мг x 2 раза + 100 мг в сут.) или ривароксабаном отдельно (5 мг в сут.) по сравнению с монотерапией АСК (100 мг в сут.) для профилактики сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, а также острой и хронической ишемии конечностей, и ампутации у 27395 пациентов (средний возраст 67,8 лет) с ИБС и/или заболеванием периферических артерий. Отдельно оценивались риски кровотечения на проводимой терапии. Срок наблюдения в среднем составил 21 мес. В анализе подгруппы пациентов с ЗПА двойная терапия ривароксабана 2,5 мг и АСК по сравнению с монотерапией АСК снижала комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (126 из 2492 vs 174 из 2504; ОР 0,72, 95% ДИ 0,57-0,90, $p=0,0047$), а также серьезные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутацию (32 vs 60; ОР 0,54, 95% ДИ 0,35-0,82, $p=0,0037$) [41]. Как отмечают другие исследователи, несомненно, у пациентов с МФА польза от двойной антитромботической терапии будет существенней, чем у пациентов с однососудистым поражением [42]. Результаты исследования COMPASS стали основой для включения ривароксабана 2,5 мг в комбинации с АСК в рекомендации по ведению пациентов с ИБС и высоким риском ишемических событий, к которым относятся пациенты с МФА.

Исследование VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of ASA Along With Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease), включившее 6564 человека с ЗПА, перенесших реваскуляризацию, показало, что комбинированной первичной конечной точки (состоящей из острой ишемии конечностей, ампутации по причине сосудистого заболевания, ИМ, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин) в течение трёх лет достигали 17,3% пациентов в группе ривароксабана и 19,9% в группе плацебо ОР 0,85 (95% ДИ 0,76-0,96), $p=0,009$. Авторы приходят к выводу, что комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг с АСК связана со значительно более низкой частотой исходов, чем монотерапия АСК. Частота кровотечений, определенная в соответствии с классификацией TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), существенно не различалась между группами, в то время

как по другим рекомендациям ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) — в группе ривароксабана кровотечения были значимо выше, чем при приеме АСК [43].

Таким образом, воздействие на оба пути тромбообразования более целесообразно, т.к. позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, ампутаций нижних конечностей и общей смертности, что не всегда удавалось достичь усилением антиагрегантной терапии.

Другие препараты

Другим направлением дальнейшего снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с многососудистым поражением является усиление гиполипидемической терапии, в частности, добавление к терапии статинами эзетимиба, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининовой типа 9 (PCSK9) и малых интерферирующих РНК. Проведен ряд исследований, например, результаты ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) (18924 пациента 40 лет и старше после перенесенного ОКС, среди которых 1554 пациента имели МФА) показали, что сосудистые катастрофы и смертность были снижены за счет добавления к терапии алирокумаба по сравнению с группой плацебо. Однако авторы отмечают: существенная часть пациентов с моноартериальным поражением могла иметь не выявленные поражения других бассейнов, т.к. пациенты с ОКС обычно не проходили скрининг на наличие МФА [44].

В исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) ($n=27564$) выявлено, что пациенты с МФА имели более высокие риски достижения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта, и применение эволокумаба их снижало на 27% (9,5% vs 13,0%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; $p=0,004$) [45, 46].

Кроме того, в связи с высокой распространенностью СД 2 типа у пациентов с МФА, были проведены работы по изучению этой когорты пациентов и по поиску наиболее эффективной лекарственной терапии. Проведен анализ эффекта применения эзетимиба, саксаглиптина, лираглутида на частоту крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (исследования IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)) [47-49].

Также проблема МФА была исследована у разных групп пациентов, например, Fujisue K, et al. исследо-

вали влияние МФА на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Было включено 510 пациентов с СНсФВ, наблюдаемых в течение 1500 дней или до появления сердечно-сосудистого события. За время исследования было показано, что МФА был независимо связан с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СНсФВ ОР 2,56 (95% ДИ 1,715–3,827), $p < 0,001$. Данные, полученные в этом исследовании, еще раз показывают важность проведения скрининга на МФА. Однако в рамках данного исследования говорить об улучшении прогноза изученной группы пациентов при лечении полисосудистого заболевания не представляется возможным [50].

Таким образом, ведение пациентов с МФА представляет сложную проблему для клинициста в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная антитромботическая терапия позволяет снизить этот риск.

Авторы недавнего обзора по лечению МФА приходят к выводу, что необходимо дальнейшее изучение данной когорты пациентов для полного понимания патофизиологии процессов и фенотипов больных. Сердечно-сосудистые риски этой группы пациентов являются крайне высокими, особенно, при присоединении СД 2 типа. Появляется необходимость использовать более мощную терапию (в т.ч. двухкомпонентную) для профилактики прогрессирования и развития осложнений у больных, страдающих полисосудистым поражением. Однако эти же авторы обращают внимание на недообследованность основной массы пациентов и невозможность оперировать реальными данными о масштабах многососудистого поражения [42, 51].

Заключение

Распространенность МФА у пациентов с ИБС и/или симптомным ЗПА высокая и часто недооценен-

ная. Для пациентов с ИБС нередко характерно сопутствующее поражение другого сосудистого бассейна. Фактически можно говорить о том, что МФА — это системный процесс с поражением двух и более артериальных бассейнов, как правило, коронарного и периферического. Периферический атеросклероз подразумевает атеросклеротический процесс в любой не коронарной артерии (включая аорту). При диагностике МФА важно учитывать даже гемодинамически незначимые стенозы (<50%) периферических артерий.

Использование скрининговых методов повышает вероятность установить у пациента диагноз МФА и, самое главное, вовремя назначить необходимую модифицирующую прогноз терапию.

Методом выбора для инструментального обследования этой когорты пациентов остается как ультразвуковое исследование, так и измерение ЛПИ. Измерение ЛПИ показано всем больным ИБС согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ЗПА 2017г [18]. Однако без сомнения определения требуют и лабораторные показатели, такие как вЧСРБ, уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и набирающий популярность высокочувствительный тропонин I.

Все пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением представляют особую группу больных высокого и крайне высокого риска, требующую использования доступных сегодня методов контроля риска. Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг в комбинации с АСК (анти тромботическая терапия) и гиполипидемической терапии позволяет значительно снизить риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должно быть рассмотрено у всех пациентов с МФА.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании “Байер” (PP-XAR-RU-0881-1).

Литература/References

- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
- Bockeria LA, Golukhova EZ. (eds). *Clinical cardiology: diagnosis and treatment*. Vol. 3. Moscow: Nauchnyy tsentr imeni A.N. Bakuleva; 2011 p. 662. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред). *Клиническая кардиология: диагностика и лечение*. В 3 т. М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2011 г. 662 с. ISBN: 978-5-7982-0278-2, 978-5-7982-0279-9, 978-5-7982-0280-5.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-68. doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, et al.; ALLIANCE investigators on behalf of the working group on Epidemiology of the French Society of Cardiology. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):207-14. doi:10.1016/j.acvd.2010.02.002.
- Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, et al.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1195-202. doi:10.1093/eurheartj/ehp099.
- Meyrier A. Athérosclérose et reins [Atherosclerosis and the kidney]. *Nephrol Ther*. 2005;1(3):183-202. French. doi:10.1016/j.nephro.2005.06.006.
- Wellen GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1588-96. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.077.
- Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, et al. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2983-96. doi:10.1093/eurheartj/ehz919.
- Beita AKV, Whyne TF. The Superior Mesenteric Artery: From Syndrome in the Young to Vascular Atherosclerosis in the Old. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(2):74-81. doi:10.2174/1871525717666190920100518.
- Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation*. 2016;134:1419-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
- Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al.; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction

- of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30:2318-26. doi:10.1093/eurheartj/ehp355.
14. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:541-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
 15. van den Berg MJ, Bhatt DL, Kappelle LJ, et al.; SMART study group; REACH Registry investigators. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3211-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx102.
 16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
 18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
 19. Poredos P, Blinc A, Novo S, et al. How to manage patients with polyvascular atherosclerotic disease. Position paper of the International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2021;40(1):29-41. doi:10.23736/S0392-9590.20.04518-6.
 20. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al.; Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):667-71. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.048. PMID: 20185014.
 21. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322.
 22. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, et al.; AGATHA Investigators. 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.
 23. Barbarash OL, Kashtalov VV. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2012;(1):12-6. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталов В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;(1):12-6. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-12-16.
 24. Barbarash LS, Shafranskaja KS, Ivanov SV, et al. The ability to use a modified scale EUROSCORE to assess the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2010;2:52-6. (In Russ.) Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;2:52-6.
 25. Kwon H, Kim HK, Kwon SU, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):4700. doi:10.1038/s41598-018-23125-8.
 26. Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenzhykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Complex issues of cardiovascular diseases. 2013;3:4-11. (In Russ.) Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4-11.
 27. Vlainjac HD, Marinković JM, Maksimović MZ, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients with carotid artery disease and peripheral artery disease. *Kardiol Pol.* 2019;77(10):926-34. doi:10.33963/KP.14945.
 28. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):435-40. doi:10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
 29. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, et al.; OPUS-TIMI 16 Investigators. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J.* 2003;145(4):622-7. doi:10.1067/mhj.2003.6.
 30. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, et al. Usefulness of the presence of peripheral vascular disease in predicting mortality in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty (from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Database). *Am J Cardiol.* 2005;96(5):649-54. doi:10.1016/j.amjcard.2005.04.037.
 31. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
 32. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2106-10. doi:10.1001/archinte.164.19.2106.
 33. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
 34. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
 35. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-17. doi:10.1056/NEJMoa060989.
 36. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.
 37. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
 38. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic Agents. *Circ Res.* 2019;124(3):426-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313155.
 39. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
 40. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
 41. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
 42. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, et al. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):e007385. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007385.
 43. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052.
 44. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167-76. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
 45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
 46. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
 47. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):934-43. doi:10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
 48. Gutierrez JA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol.* 2019;123(1):145-52. doi:10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
 49. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, et al.; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease: Results of the LEADER Trial. *Circulation.* 2018;137(20):2179-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033898.
 50. Fujisue K, Tokitsu T, Yamamoto E, et al. Prognostic significance of polyvascular disease in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e15959. doi:10.1097/MD.00000000000015959.
 51. Weisler EH, Jones WS, Desormais I, et al. Polyvascular disease: A narrative review of current evidence and a consideration of the role of antithrombotic therapy. *Atherosclerosis.* 2020;315:10-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.001.