

Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

С.С. Веденская¹, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>, ssveden@yandex.ru

Е.К. Бельтюков¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

В.В. Наумова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

В.А. Веденский², <https://orcid.org/0009-0000-5986-9913>, vsevolod.vedensky@yandex.ru

О.Г. Смоленская¹, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>, o.smolenskaya@mail.ru

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1

Резюме

Введение. Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклерозом (МФА) остаются в группе высокого риска повторных ишемических событий.

Цель. Показать эффективность использования двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) у пациентов с АГ и МФА.

Материалы и методы. В исследование включено 219 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 8,01$ лет) с контролируемой АГ и МФА, из них 110 – АГ 1–2-й стадии (группа 1), 109 – АГ 3-й стадии и атеротромботический ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе (группа 2). Всем контролировали коагуляционный гемостаз, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Пациентов рандомизировали в основную группу – прием АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и группу сравнения – АСК 100 мг/сут. Период лечения составил 6 мес. Качество жизни (КЖ) оценивали по краткой форме опросника SF-36 до рандомизации и через 6 мес. лечения. Через 18 мес. оценивали первичные конечные точки (острая сосудистая катастрофа, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация).

Результаты. Добавление ривароксабана к АСК привело к улучшению локальных, глобальных показателей гемостаза и маркеров воспаления, повышению показателей КЖ по физическим и психическим компонентам и снижению риска развития первичных конечных точек. При приеме ривароксабана регистрировалась низкая частота побочных эффектов: малые кровотечения отмечались у 4 (3,7%) пациентов на терапии АСК + ривароксабан. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

Выводы. Применение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + ривароксабан) приводит к улучшению показателей гемостаза, маркеров воспаления и КЖ, а также к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, инсульт, ривароксабан, антитромбоцитарная терапия

Для цитирования: Веденская СС, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ, Веденский ВА, Смоленская ОГ. Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Медицинский совет.* 2025;19(6):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2025-089>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the primary and secondary prevention of cerebral complications in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>, ssveden@yandex.ru

Evgeny K. Beltyukov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Vsevolod A. Vedenskii², <https://orcid.org/0009-0000-5986-9913>, vsevolod.vedensky@yandex.ru

Olga G. Smolenskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>, o.smolenskaya@mail.ru

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerosis (MFA) remain at a high risk of recurrent ischemic events.

Aim. To show the effectiveness of using dual antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg per day + rivaroxaban 2.5 mg twice daily) in patients with AH and MFA.

Materials and methods. The study included 219 patients (mean age 59 ± 8 years) with controlled AH and MFA, 110 of them were stage 1–2 AH (group 1), 109 were stage 3 AH and a history of atherothrombotic ischemic stroke (IS) (group 2). Coagulation hemostasis, high-sensitivity reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels were monitored in all patients. Patients were randomized into the main group – ASA 100 mg/day + rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day and the comparison group – ASA 100 mg/day. The treatment period was 6 months. Quality of life (QOL) was assessed using the short form of the SF-36 questionnaire before randomization and after 6 months of treatment. After 18 months, the primary endpoints (acute vascular accident, cardiovascular death, hospitalization) were evaluated.

Results. The addition of rivaroxaban to ASA led to an improvement in local and global indicators of hemostasis and markers of inflammation, an increase in QOL indicators for physical and mental components, and a reduction in the risk of primary endpoints. When taking rivaroxaban, a low incidence of side effects was recorded: minor bleeding was observed in 4 (3.7%) patients on ASA + rivaroxaban therapy. They were manifested by bleeding from the gums and hemorrhoids and did not require special treatment. No major bleeding has been reported in any patient.

Conclusions. The use of dual antiplatelet therapy (ASA + rivaroxaban) leads to an improvement in hemostasis, markers of inflammation and QOL, as well as to a reduction in the risk of cardiovascular complications.

Keywords: multifocal atherosclerosis, arterial hypertension, stroke, rivaroxaban, antithrombotic therapy

For citation: Vedenskaya SS, Beltyukov EK, Naumova VV, Vedenskii VA, Smolenskaya OG. Approaches to the primary and secondary prevention of cerebral complications in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-089>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) и мультифокальный атеросклероз (МФА) (определяемый как поражение двух и более артериальных бассейнов) являются наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией и вносят существенный вклад в возникновение и развитие атеротромботических осложнений. Хотя современные схемы лечения значительно снизили частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и МФА, сохраняется достаточно высокий остаточный риск даже при оптимальной медикаментозной терапии [1]. В качестве дополнительных предикторов остаточного риска сердечно-сосудистых событий у этой категории пациентов могут выступать нарушения в системе гемостаза и маркеры вялотекущего хронического воспаления. Недавний метаанализ показал, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющие постоянную активацию свертывания, о чем свидетельствует повышение уровня Д-димера, подвергались более высокому риску худших краткосрочных и долгосрочных результатов [2]. Роль тромбоцитов в образовании артериальных тромбов хорошо и давно известна, но активное использование антиагрегантов в виде моно-, двойной и тройной терапии не решает полностью проблему профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений [3]. Помимо этого, все больше данных указывает на то, что инициация и стимулирование каскада коагуляции, в которых фактор Ха играет ключевую роль, также вносят важный вклад в развитие ишемических атеротромботических осложнений [4]. Пути гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов взаимосвязаны. Например, тромбин вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов [5]. В свою очередь, тромбоциты играют важную роль в усилении генерации тромбина [6]. С каскадом свертывания крови

тесно связаны воспалительные процессы. Тромбин может взаимодействовать с рецептором, активируемым протеазой-1 (Protease-Activated Receptors (PAR)) на поверхности эндотелиальных клеток, фибробластов и моноцитов, вызывая каскад реакций, запускающих выработку провоспалительных цитокинов [7]. У пациентов с МФА и АГ наблюдаются более высокие концентрации воспалительных маркеров, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) [8, 9]. В последние годы оценка качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, широко внедряется в практику врачей разных специальностей. В недавних работах установлено, что пациенты с АГ и МФА имели низкое психическое и физическое КЖ [10, 11]. Сниженный уровень КЖ может быть фактором риска последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и МФА, поэтому адекватная терапия должна положительно влиять на КЖ. Антикоагулянты играют ключевую роль в профилактике и лечении венозных тромбозов и тромбоэмболических расстройств. Однако имеются данные, что фактор Ха оказывает и негемостатические клеточные эффекты, в первую очередь опосредованные через рецепторы, активируемые протеазой (PAR), влияя на такие патологические процессы, как атеросклероз, воспаление и фиброз [12]. Ввиду этого низкие «сосудистые» дозы ривароксана, обладающего кроме прямого антикоагулянтного действия различными плейотропными эффектами, могут стать важной терапевтической составляющей для лечения пациентов с АГ и МФА, потенциально улучшая сердечно-сосудистые исходы и снижая риск как первичных, так и повторных ишемических осложнений, связанных с артериальным тромбообразованием.

Цель – показать эффективность использования двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут + ривароксан 2,5 мг 2 раза в сутки) у пациентов с АГ и МФА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 219 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 8,01$ лет), все имели МФА, у 110 пациентов была контролируемая АГ 1–2-й стадии (группа 1), у 109 пациентов – контролируемая АГ 3-й стадии и атеротромботический ИИ в анамнезе (группа 2). Все пациенты получали сопоставимую антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию (АСК 100 мг) в монотерапии. Цифры артериального давления контролировались на целевом уровне, целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) на момент включения в исследование не достигали 78,8% больных. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 г. №10) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Критериями невключения в исследование были: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов нижних конечностей), с наличием сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического инсульта в анамнезе. Кальцинированные атеросклеротические бляшки были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям. Для исключения воспалительных заболеваний миокарда оценивали клинику и симптомы для данных заболеваний, всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография. Также не включали пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, эндокринной системы, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. После включения в исследование пациенты методом конвертов были рандомизированы в две группы: основная группа (55 больных с АГ и 55 больных с АГ + ИИ) – комбинированная двойная антиагрегантная терапия (АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) и группа сравнения (55 с АГ и 54 с АГ + ИИ) – стандартная терапия АСК 100 мг/сут. Все больные подвергались тщательному клиническому обследованию. Период лечения составил 6 мес. Диагноз АГ устанавливался согласно российским рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» Российского научного кардиологического общества [13]. МФА диагностировался по данным сонографии с использованием цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой или постоянно-волновой доплерографии. В исследование включались пациенты с МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (25–49%). Дислипидемия регистрировалась на основании клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена» [14]. Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам определяли показатели гемостазиограммы с помощью скрининговых (локальных) тестов: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ), фибриноген, D-димер, антитромбин III. Одновременно со стандартной коагулограммой выполнялся глобальный тест тромбодинамики (ТД) с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва), что дает возможность интегральной оценки работы свертывающей системы в сосудистом русле. К основным параметрам теста относятся: хронометрические (начальная скорость роста сгустка V_i , мкм/мин, скорость роста сгустка V , мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка V_{St} , мкм/мин, время задержки роста сгустка T_{lag} , мин); структурные (размер фибринового сгустка CS , мкм и плотность сгустка D , у. е.); время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны). Всем пациентам проводили определение уровня вЧСРБ и ИЛ-6. Оценка КЖ пациентов проводилась с использованием краткой формы опросника состояния здоровья SF-36 до лечения ривароксабаном и через 6 мес. после терапии. Опросник состоит из восьми шкал, которые можно оценивать отдельно: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Шкалы SF-36 могут быть объединены в сводные баллы физического и психического компонентов здоровья [15]. Диапазон оценок для всех шкал SF-36 составляет 0–100 баллов, а для итоговых физического и психического компонентов средний балл составляет 50 со стандартным отклонением ± 10 , причем более высокие баллы указывают на лучшее КЖ [16].

К схемам лечения АСК и АСК + ривароксабан исследуемым при необходимости был добавлен ингибитор протонной помпы. Каждый месяц проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений, раз в 3 мес. или чаще при необходимости анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Наблюдение и обследование больных проводили в течение 18 мес.

Статистический анализ был проведен с помощью программы StatTech v.4.7.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Данные после проверки на нормальность распределения представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) или медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Для парного сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Уилкоксона. Для сравнения групп по первичным конечным точкам рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ [17], а также использовали точный тест Фишера, поскольку ожидаемые (теоретические) значения частот в ячейках таблиц сопряженности были менее пяти. Статистические данные считали значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели гемостаза, липидные параметры и маркеры воспаления в общей группе, группе 1 и группе 2 представлены в *табл. 1*.

Все лабораторные показатели в общей группе находились в пределах референсного диапазона. Локальные показатели гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриноген) были смещены в сторону гиперкоагуляции у пациентов группы 2. Что касается глобальных тестов гемостаза, то такие показатели, как Vi (инициация свертывания), V и VSt (распространение свертывания), были также выше у пациентов с перенесенным инсультом, несмотря на постоянный прием АСК. Ни в одной группе не были достигнуты целевые показатели ХС-ЛНП. Значения липидных параметров были ниже у лиц с перенесенным ИИ за счет большей приверженности к лечению после перенесенного события. Уровень вчСРБ был также значимо ниже у пациентов группы 2, в то время как ИЛ-6 не отличался между группами.

КЖ было снижено у пациентов общей группы, группы 1 и 2 по всем разделам опросника SF-36. При анализе

отдельных шкал установлено, что наиболее низкие суммарные баллы отмечались как по физическим (общее состояние здоровья: общая группа – 55,8 (50; 62) балла, группа 1 – 57 (50; 62) баллов, группа 2 – 54,5 (50; 62) балла, $p_{1-2} = 0,03$), так и психическим параметрам (жизненная активность: общая группа – 54,5 (45; 60) балла, группа 1 – 56,6 (50; 65) балла, группа 2 – 52,4 (45; 60) балла, $p_{1-2} = 0,003$, и психическое здоровье: общая группа – 64,5 (60; 68) балла, группа 1 – 66,2 (63; 72) балла, группа 2 – 62,8 (60; 68) балла, $p_{1-2} = 0,002$). Также среди пациентов был снижен уровень ролевого функционирования, основанного на физическом (общая группа – 73,4 (50; 100) балла, группа 1 – 73,2 (50; 100) балла, группа 2 – 73,6 (50; 100) балла, $p_{1-2} = 0,91$) и эмоциональном состоянии (общая группа – 78,8 (66,7; 100) балла, группа 1 – 79,4 (66,7; 100) балла, группа 2 – 78,3 (66,7; 100) балла, $p_{1-2} = 0,77$). Психический компонент здоровья общий (общая группа – 47,2 (44,5; 50,9) балла, группа 1 – 47,6 (44,7; 51,4) балла, группа 2 – 46,8 (44,1; 50,4) балла, $p_{1-2} = 0,25$) был ниже физического компонента здоровья (общая группа – 51,4 (48,6; 54,9) балла,

- **Таблица 1.** Лабораторные показатели общей группы, 1-й и 2-й групп
- **Table 1.** Laboratory parameters of the general group, group 1 and group 2

Показатель	Референсные значения	Общая группа (n = 219)	Группа 1 (n = 110)	Группа 2 (n = 109)	p_{1-2}
ПТИ, %	83,4–128,8	99,1 (89,6; 108,5)	99,5 (89,5; 109,3)	98,7 (90; 108,5)	0,66
МНО, у. е.	0,90–1,08	0,98 (0,92; 1)	0,96 (0,9; 1)	0,99 (0,94; 1)	0,002
АЧТВ, с	23,4–31,5	27 (24,3; 29,3)	27,7 (25,1; 30,2)	26,3 (23,4; 28,5)	0,008
фибриноген, г/л	1,54–3,98	3,2 (2,8; 3,7)	3,1 (2,6; 3,5)	3,3 (2,9; 3,8)	0,001
Д-димер, мкг/мл	0,00–0,44	0,37 (0,26; 0,47)	0,36 (0,24; 0,46)	0,38 (0,28; 0,48)	0,30
Антитромбин III, %	79,0–119,8	98,4 (90,7; 106,5)	98,8 (90,5; 106,4)	98,1 (90,8; 106,7)	0,73
V, мкм/мин	20–29	28,5 (25,9; 30,1)	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03
Ttag, мин	0,6–1,5	0,95 (0,8; 1)	0,92 (0,8; 1)	0,99 (0,9; 1,1)	0,08
Vi, мкм/мин	38–56	55 (52; 58,4)	53,8 (50,4; 57,5)	56,2 (53,8; 59)	<0,001
VSt, мкм/мин	20–29	28,5 (25,9; 30,1)	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03
CS, мкм	800–1200	1 150 (1 063; 1 231)	1 141 (1 059; 1 219)	1 158 (1 080; 1 245)	0,29
D, у. е.	15 000–32 000	23 057 (21 253; 25 052)	22 851 (21 070; 24 844)	23 265 (21 276; 25 176)	0,25
ОХС, ммоль/л	2,8–5,2	5 (4; 5,9)	5,5 (4,6; 6,4)	4,5 (3,6; 5,3)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	1,1–3,4	3,1 (2,1; 4)	3,5 (2,6; 4,3)	2,6 (1,4; 3,5)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0–1,7	1,5 (1,2; 1,7)	1,6 (1,2; 1,8)	1,4 (1,2; 1,6)	0,02
ТГ, ммоль/л	0,1–2,2	1,5 (1; 1,7)	1,5 (0,9; 1,7)	1,5 (1; 1,7)	0,62
ХС не-ЛВП, ммоль/л	<3,4	3,5 (2,6; 4,5)	4 (3; 4,7)	3,1 (2,1; 4)	<0,001
вчСРБ, мг/л	0,0–5,0	2,2 (0,5; 3,6)	3,1 (1,2; 4,3)	1,3 (0,35; 1,7)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	0–7	3,9 (1,5; 13,6)	3,2 (1,5; 12,9)	5 (1,8; 13,6)	0,31

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Ttag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

группа 1 – 51,8 (48,8; 55,1) балла, группа 2 – 51,1 (48,1; 54,6) балла, $p_{1-2} = 0,19$). Самые низкие показатели КЖ зарегистрированы у пациентов с перенесенным инсультом.

Далее в соответствии с целью исследования проводили анализ изученных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование и через 6 мес. приема препаратов. Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза в основной группе и группе сравнения представлена в *табл. 2*.

На фоне лечения низкими дозами ривароксабана (основная группа) отмечалось значимое улучшение практически всех локальных и глобальных показателей гемостаза, за исключением МНО, уровень которого не изменился на терапии ривароксабаном. У пациентов группы сравнения не наблюдалось значимых отклонений

от исходных данных либо отмечался сдвиг гемостазиологических параметров в сторону гиперкоагуляции. Так, локальные показатели, такие как ПТИ и Д-димер, были достоверно выше, а антитромбин III ниже у пациентов группы сравнения, не выходя при этом за пределы референсных значений. Скорость роста сгустка и начальная скорость роста сгустка также были выше в группе сравнения, что свидетельствует о распространении процесса свертывания.

Характеристики показателей липидного спектра в динамике у пациентов обеих групп представлены в *табл. 3*.

Улучшение показателей липидного спектра отмечалось у пациентов обеих групп, но в группе приема ривароксабана значимых изменений было больше. Так, основной атерогенный показатель ХС ЛНП в основной группе снизился на 29%, а в группе сравнения на 20%, такая же

● **Таблица 2.** Динамика показателей гемостаза у больных основной группы и группы сравнения

● **Table 2.** Dynamics of hemostasis parameters in patients of the main group and the comparison group

Показатели	Основная группа (n = 110)		p	Группа сравнения (n = 109)		p
	исходно	через 6 мес.		исходно	через 6 мес.	
ПТИ, %	100,3 (91,2; 109,4)	93,7 (85; 101,9)	<0,001	97,9 (89,3; 108,5)	102,3 (93,9; 110)	<0,001
МНО, у.е.	0,98 (0,9; 1)	0,98 (0,9; 1)	0,82	0,98 (0,9; 1)	0,98 (0,9; 1)	0,28
АЧТВ, с	27,4 (24,6; 29,3)	28,7 (26,6; 30,5)	<0,001	26,1 (24; 29,3)	26,7 (27,7; 28,3)	0,62
фибриноген, г/л	3,2 (2,8; 3,7)	2,8 (2,4; 3,1)	<0,001	3,2 (2,8; 3,5)	3,3 (2,9; 3,7)	0,08
Д-димер, мкг/мл	0,38 (0,30; 0,48)	0,24 (0,16; 0,34)	<0,001	0,34 (0,24; 0,46)	0,41 (0,31; 0,48)	<0,001
Антиромбин III, %	100,4 (90,9; 108,3)	102,9 (97,7; 108,7)	<0,001	96,5 (90,1; 103,5)	92,6 (86,3; 98,9)	<0,001
V, мкм/мин	28,3 (25,6; 30)	23,4 (22,2; 24,3)	<0,001	28,7 (26,1; 30)	29 (26,8; 29,9)	0,08
Tlag, мин	0,96 (0,8; 1)	1,02 (0,9; 1)	0,04	0,9 (0,8; 1)	0,9 (0,9; 1)	0,12
Vi, мкм/мин	54,8 (51,6; 58,4)	48,2 (45,7; 50,9)	<0,001	55,2 (52,2; 58,4)	55,1 (53,5; 57,3)	0,58
VSt, мкм/мин	28,3 (25,6; 30)	23,4 (22,2; 24,3)	<0,001	28,7 (26,1; 30)	29 (26,8; 29,9)	0,08
CS, мкм	1 143,6 (1 058; 1 232)	1 014,3 (985; 1 052)	<0,001	1 155,5 (1 073; 1 228)	1 160,3 (1 103; 1 204)	0,51
D, у.е.	23 207 (21 293; 25 095)	20 114 (20 114; 22 458)	<0,001	22 905 (21 097; 24 930)	23 079 (21 702; 24 544)	0,72

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

● **Таблица 3.** Липидные параметры у пациентов основной группы и группы сравнения

● **Table 3.** Lipid parameters in patients of the main group and the comparison group

Шкала	Основная группа (n = 110)		p	Группа сравнения (n = 109)		p
	исходно	через 6 мес.		исходно	через 6 мес.	
ОХС, ммоль/л	5 (4,1; 5,9)	4,2 (3,9; 4,9)	<0,001	5 (3,8; 6)	4,3 (3,7; 4,9)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 (2,2; 4,0)	2,2 (1,5; 2,7)	<0,001	3 (2; 4)	2,4 (1,8; 2,9)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,7)	1,5 (1,2; 1,7)	<0,001	1,5 (1,2; 1,8)	1,5 (1,2; 1,7)	0,23
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9; 1,6)	1,4 (1; 1,5)	0,04	1,5 (1; 1,9)	1,3 (0,9; 1,6)	0,01
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,6 (2,7; 4,5)	2,6 (1,9; 3,1)	<0,001	3,5 (2,6; 4,4)	2,8 (2,3; 3,3)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС не-ЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

тенденция прослеживается относительно ХС не-ЛВП: снижение в основной группе на 27,8%, а в группе сравнения на 20%. Небольшая положительная динамика в группе сравнения может быть связана с постоянным контролем соблюдения диетических рекомендаций.

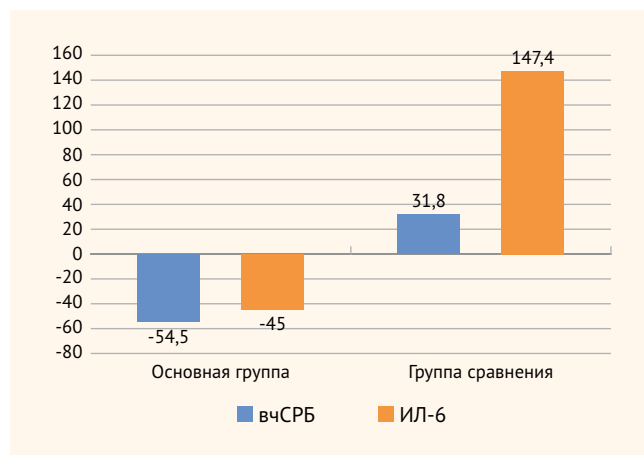
Динамика показателей хронического воспаления в течение 6 мес. лечения в обеих группах представлена на *рисунке*.

Показатели хронического воспаления исходно в основной группе и группе сравнения не отличались: уровень вЧСРБ составил 2,2 мг/л (0,5; 3,5) и 2,2 мг/л (0,6; 3,8) соответственно, ИЛ-6: 4 пг/мл (1,5; 14) и 3,8 пг/мл (1,6; 13) соответственно. Через 6 мес. лечения отмечалась совершенно разнонаправленная тенденция в изменении этих показателей. В основной группе оба показателя значительно снизились (вЧСРБ: 1 мг/л (0,4; 1,3), $p < 0,001$, снижение на 54,5%, ИЛ-6: 2,2 пг/мл (1,5; 4,7), $p = 0,001$, снижение на 45%), а в группе сравнения повысились (вЧСРБ: 2,9 мг/л (1,8; 3,8), $p = 0,001$, повышение на 31,8%, и ИЛ-6: 9,4 пг/мл (3,1; 21,7), $p = 0,008$, рост на 147,4% соответственно).

Применение двойной антитромбоцитарной терапии может улучшить КЖ пациентов с АГ и МФА. В настоящем исследовании пациенты основной группы имели более высокие показатели КЖ, связанного со здоровьем, относительно момента включения в исследование. Отмечались значительно более высокие баллы по сравнению с исходными характеристиками как по всем шкалам SF-36, включающим физические и психические компоненты здоровья, так и по итоговым компонентам: физическому

● **Рисунок.** Динамика показателей хронического воспаления в течение 6 мес. лечения

● **Figure.** Dynamics of indicators of chronic inflammation during 6 months of treatment



● **Таблица 4.** Результаты статистического анализа по первичным конечным точкам основной группы и группы сравнения

● **Table 4.** Results of statistical analysis on the primary endpoints of the main group and the comparison group

Первичная конечная точка	Основная группа (n = 110)	Группа сравнения (n = 109)	ОР (95% ДИ)
Острая сосудистая катастрофа, n (%)	1 (0,91%)	5 (4,6%)	5,05 (0,599–42,489)
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	6 (5,5%)	8 (7,3%)	1,346 (0,483–3,750)
Госпитализация по всем причинам, n (%)	6 (5,5%)	19 (17,4%)	3,196 (1,327–7,695)
Смерть по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	1 (0,91%)	3 (2,75%)	3,028 (0,320–28,657)

и психическому. У пациентов группы сравнения отмечалось улучшение КЖ только по отдельным компонентам физического здоровья: физическое функционирование: исходно – 86,2 (80; 95) балла, через 6 мес. – 88,3 (85; 95) балла, $p < 0,001$, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: исходно – 72,7 (50; 100) балла, через 6 мес. – 78,2 (50; 100) балла, $p < 0,001$, интенсивность боли – 97,2 (51; 100) балла, через 6 мес. – 98,2 (62; 100) балла, $p = 0,03$. Показатель общего состояния здоровья существенно снизился у данной группы пациентов – 55,6 (50; 67) балла, через 6 мес. – 48,4 (37; 57) балла, $p < 0,001$.

Первичными конечными точками эффективности терапии были развитие острой сосудистой катастрофы в виде ИИ, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по различным причинам и госпитализация, связанная с сердечно-сосудистой патологией. Результаты статистического анализа по первичным конечным точкам представлены в *табл. 4*.

Риск развития острой сосудистой катастрофы (ОР, 5,05 95% ДИ, 0,599–42,489; $p = 0,12$) на фоне применения АСК + ривароксабана оказался в 5,1 раза ниже в сравнении с группой АСК, хотя и не достиг статистически значимых различий в связи с относительно небольшой продолжительностью наблюдения. Снижение ОР развития острой сосудистой катастрофы составило 80,2%. Госпитализация по всем причинам была зарегистрирована у 6 пациентов основной группы и у 19 больных группы сравнения (ОР, 3,1967; 95% ДИ, 1,327–7,695; $p = 0,01$), снижение ОР на 68,4%. Таким образом, добавление ривароксабана значительно уменьшало риск госпитализаций по всем причинам в 3,2 раза в сравнении с применением монотерапии АСК. Комбинация АСК + ривароксабан демонстрировала тенденцию к снижению риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР, 1,346; 95% ДИ, 0,483–3,750; $p = 0,59$), снижение ОР на 24,7% при отсутствии достоверных различий между группами. Риск смерти по сердечно-сосудистым причинам был в 3 раза ниже в основной группе (ОР, 3,028; 95% ДИ, 0,320–28,657; $p = 0,37$), снижение ОР на 66,9%.

В настоящем исследовании регистрировалась низкая частота побочных эффектов: малые кровотечения отмечались у 4 (3,7%) пациентов на терапии АСК + ривароксабаном. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии атеросклероза активация и агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии атеротромбоза. Сопутствующий активации и агрегации тромбоцитов разрыв бляшки обнажает тканевой фактор, который инициирует каскад коагуляции и запускает генерацию тромбина и образование фибрина. Исходя из этого используемые для профилактики острых событий у пациентов антиагрегантные препараты (аспирин) не могут полностью подавить рецидивирующие атеротромботические события. Как в ранних, так и в более поздних работах авторы не выявили значительного положительного эффекта аспирина в монотерапии для профилактики ишемических событий у пациентов очень высокого риска, в т. ч. с МФА [18, 19]. Это может быть следствием более быстрого восстановления агрегации тромбоцитов после каждой дозы аспирина у ряда пациентов, при этом высокий оборот тромбоцитов приводит к состоянию резистентности к аспирину [20]. В современную эпоху прямых пероральных антикоагулянтов несколько исследований, таких как COMPASS [21], VOYAGER PAD [22], у пациентов с атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями наглядно продемонстрировали пользу добавления низкой дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) к стандартному лечению для профилактики сосудистых событий. В представленном исследовании при добавлении «сосудистой дозы» ривароксабана к АСК значительно улучшились показатели гемостаза у пациентов основной группы. Ривароксабан является ингибитором фактора Ха как ключевого компонента пути свертывания крови. Снижение активности фактора Ха уменьшает воспаление и тромбоцитозависимую генерацию тромбина; оказывает защитное и фибринолитическое действие на эндотелий сосудов [23]. Ривароксабан, помимо ингибирования фактора Ха, может напрямую влиять на активацию тромбоцитов [24] и, таким образом, воздействовать на оба пути коагуляции. Пациенты с АГ и МФА принимают гиполипидемическую терапию, однако часто не достигают целевых уровней ХС ЛНП. Интенсификация липидснижающей терапии, безусловно, является первоочередной задачей. Добавление ривароксабана, который уменьшает общий объем атеросклеротических бляшек и объем кальцинированных бляшек в коронарных артериях за счет блокады рецептора, активируемого протеазой-2 (PAR-2) [25], может приводить к уменьшению выраженности атеросклеротических изменений показателей липидного спектра. Улучшение липидных параметров также показано в недавнем исследовании X. Lou: у крыс Sprague Dawley уровни ОХС, ХС ЛПН и ТГ были значительно снижены, а уровни ХС ЛВП повышены в группе ривароксабана [26]. Ривароксабан блокировал индуцированное фактором Ха повышение регуляции генов воспалительного ответа, таких как ИЛ-6, и молекул адгезии [27]. Кроме того, ривароксабан подавлял адгезию моноцитов к эндотелию, что также дополнительно подтверждает данные о том, что ривароксабан обладает противовоспалительными свойствами [28].

У пациентов с АГ и МФА при лечении ривароксабаном отмечалось снижение уровня вЧСРБ и ИЛ-6. Такие же данные получены в исследовании X-VerT, где при применении ривароксабана наблюдалось снижение на 12,5 и 9,2% уровней вЧСРБ и ИЛ-6 соответственно [29].

Улучшение КЖ при приеме ривароксабана может быть связано с его основным прямым антикоагулянтным эффектом, а также рядом плейотропных эффектов: торможением процессов атерогенеза, подавлением воспаления [30]. Ривароксабан оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, снижает экспрессию эндотелина и селектина Е [31].

На фоне добавления ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки отмечено снижение риска острой сосудистой катастрофы в 5,1 раза, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в 1,3 раза, смерти по сердечно-сосудистым причинам – в 3 раза. Отсутствие статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения может быть обусловлено коротким сроком наблюдения пациентов и небольшой выборкой. В более крупных исследованиях также отмечена положительная роль комбинации ривароксабана + АСК в снижении риска инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [32]. В недавнем систематическом обзоре [33], который включал 5 рандомизированных контролируемых исследований, добавление ривароксабана (2,5 мг 2 раза) к АСК у пациентов с ИБС может значительно снизить риск инфаркта миокарда и инсульта, но увеличить риск кровотечения. В то же время Международный регистр ХАТОА у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеванием периферических артерий можно считать крупнейшим доказательством эффективности и безопасности комбинации АСК + ривароксабан в реальной клинической практике [34]: при добавлении ривароксабана к терапии АСК регистрировалась низкая частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений.

ВЫВОДЫ

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + ривароксабан) направлена на снижение остаточного риска сердечно-сосудистых событий путем воздействия на оба пути, вовлеченные в атеротромбоз: агрегацию тромбоцитов и образование фибрина. Настоящее исследование продемонстрировало эффективность применения комбинации ривароксабана и АСК не только для нормализации лабораторных показателей, но и для улучшения КЖ у пациентов с АГ и МФА и снижения риска первичной конечной точки по сравнению с применением только АСК. Полученные данные позволят персонализировать стратегию двойного ингибирования тромбообразования у пациентов с АГ и МФА, чей тромботический риск может перевешивать риск кровотечения.



Поступила / Received 19.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2025
Принята в печать / Accepted 10.03.2025

Список литературы / References

- Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6(Suppl. 1):45–51. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0669-5>.
- Bicciari FG, Farcomeni A, Gaudio C, Pignatelli P, Tanzilli G, Pastori D. D-dimer for risk stratification and antithrombotic treatment management in acute coronary syndrome patients: asystematic review and metanalysis. *Thromb J*. 2021;19(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00354-y>.
- Weitz JJ, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost*. 2020;120(8):1147–1158. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713376>.
- Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in ath-erothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):188–198. <https://doi.org/10.1002/rth.2.12080>.
- White H. Targeting therapy to the fibrin-mediated pathophysiology of acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):516–523. <https://doi.org/10.1177/1076029612472551>.
- Weitz JJ. Insights into the role of thrombin in the pathogenesis of recurrent ischaemia after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):924–931. <https://doi.org/10.1160/TH14-03-0265>.
- Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP 3rd, Antoniuk S, Spronk HM, Mackman N. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):13–24. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311655>.
- Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS et al. STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005077>.
- Tian Y, Jing J, Wang H, Wang A, Zhang Y, Jiang Y et al. Association of Polyvascular Disease and Elevated Interleukin-6 With Outcomes in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Front Neurol*. 2021;12:661779. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661779>.
- Neyazi A, Mohammadi AQ, Neyazi M, Timilsina S, Padhi BK, Griffiths MD. Hypertension, depression, and health-related quality of life among hospi-talized patients in Afghanistan. *J Hum Hypertens*. 2024;38(6):529–537. <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00914-5>.
- Сумин АН, Моськин МГ, Безденежных АВ, Корок ЕВ, Щеглова АВ, Барбараш ОЛ. Наличие стенозов в некоронарных артериальных бассей-нах и качество жизни у больных ИБС. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(7):104–109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-104-109>.
- Сумин АН, Мос'кин МГ, Безденежных АВ, Корок ЕВ, Шчеглова АВ, Барбараш ОЛ. Stenosis in noncoronary areas and life quality in ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(7):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-104-109>.
- Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8727. <https://doi.org/10.3390/ijms25168727>.
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомен-дации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Aliieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Liegl G, H Fischer F, N Martin C, Rönnefarth M, Blumrich A, Ahmadi M et al. Converting PROMIS®-29 v2.0 profile data to SF-36 physical and mental component summary scores in patients with cardiovascular disorders. *Health Qual Life Outcomes*. 2024;22(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12955-024-02277-4>.
- Meccanici F, Thijssen CGE, Gökalp AL, Bom AW, Geuzebroek GSC, Ter Woort JF et al. Long-Term Health-Related Quality of Life following Acute Type A Aortic Dissection with a Focus on Male-Female Differences: A Cross Sectional Study. *J Clin Med*. 2024;13(8):2265. <https://doi.org/10.3390/jcm13082265>.
- Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res*. 2015;6(4):222–224. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.167092>.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxi-dants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial dis-ease. *BMJ*. 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.
- Vallejo-Vaz AJ, Dharmayat KI, Nzeakor N, Carrasco CP, Fatoba ST, Fonseca MJ et al. Recurrent cardiovascular and limb events in 294,428 patients with coronary or peripheral artery disease or ischemic stroke on antiplatelet monotherapy: The RESRISK cohort study. *Atherosclerosis*. 2024;398:118589. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118589>.
- Воробьева НМ. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы. *Медицинский совет*. 2013;(9):76–81. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1107>.
- Vorobyova NM. Acetylsalicylic acid resistance: relevance of correct dosage form. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(9):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1107>.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. COMPASS investigators. rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
- Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for periph-eral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;199:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011>.
- Hernández JL, Lozano FS, Riambau V, Almendro-Delia M, Cosín-Sales J, Bellmunt-Montoya S et al. Reducing residual thrombotic risk in patients with peripheral artery disease: impact of the COMPASS trial. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-5. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-5>.
- Ringwala SM, Dibattiste PM, Schneider DJ. Effects on platelet function of a direct acting antagonist of coagulation factor Xa. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):291–296. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0727-5>.
- Posthuma JJ, Posma JJN, van Oerle R, Leenders P, van Gorp RH, Jaminon AMG et al. Targeting Coagulation Factor Xa Promotes Regression of Advanced Atherosclerosis in Apolipoprotein-E Deficient Mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):3909. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40602-w>.
- Lou X, Yu Z, Yang X, Chen J. Protective effect of rivaroxaban on arterioscle-rosis obliterans in rats through modulation of the toll-like receptor 4/NF-κB signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1619–1626. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7726>.
- Wypasek E, Natorka J, Mazur P, Kopytek M, Gawęda B, Kapusta P et al. Effects of rivaroxaban and dabigatran on local expression of coagulation and inflammatory factors within human aortic stenotic valves. *Vascu-l Pharmacol*. 2020;130:106679. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106679>.
- Ding Y, Li X, Zhou M, Cai L, Tang H, Xie T et al. Factor Xa inhibitor rivarox-aban suppresses experimental abdominal aortic aneurysm progression via attenuating aortic inflammation. *Vascu-l Pharmacol*. 2021;136:106818. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106818>.
- Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y, Schiffer S, Meng IL, Camm AJ et al. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VERT Trial. *TH Open*. 2020;4(1):e20-e32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701206>.
- Некрасов АА, Тимошенко ЕС, Некрасова ТА, Тимошенко МВ, Сулейманова АВ. Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2021;61(9):47–51. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1696>.
- Nekrasov AA, Timoschenko ES, Nekrasova TA, Timoschenko MV, Suleimanova AV. The effect of rivaroxaban low doses on the stable angina of the II–III functional class clinical manifestations and the quality of life in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2021;61(9):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1696>.
- Atzemian N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a com-prehensive review. *Front Pharmacol*. 2023;14:1244098. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1244098>.
- Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271–3280. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079>.
- Khan SU, Khan MZ, Asad Zua, Valavoor S, Khan MU, Khan MS et al. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):913–920. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02114-7>.
- Fox KAA, Aboyans V, Debus ES, Zeymer U, Cowie MR, Patel M et al. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar char-acteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(8):825–836. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac028>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Концепция и дизайн исследования – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская

Написание текста – С.С. Веденская

Сбор и обработка материала – С.С. Веденская, В.В. Наумова

Обзор литературы – С.С. Веденская, В.В. Наумова, В.А. Веденский

Анализ материала – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Статистическая обработка – С.С. Веденская, В.А. Веденский

Редактирование – О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Г. Смоленская

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Study concept and design – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya

Text development – Svetlana S. Vedenskaya

Collection and processing of material – Svetlana S. Vedenskaya, Veronika V. Naumova

Literature review – Svetlana S. Vedenskaya, Veronika V. Naumova, Vsevolod A. Vedenskii

Material analysis – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Statistical processing – Svetlana S. Vedenskaya, Vsevolod A. Vedenskii

Editing – Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Olga G. Smolenskaya

Информация об авторах:

Веденская Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ssveden@yandex.ru

Бельтюков Евгений Кронинович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

Веденский Всеволод Александрович, студент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1; vsevolod.vedensky@yandex.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; o.smolenskaya@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Vedenskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ssveden@yandex.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

Vsevolod A. Vedenskii, Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Hills, Moscow, 119991, Russia; vsevolod.vedensky@yandex.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; o.smolenskaya@mail.ru