

Клиническое значение блокады тромбина с помощью малых (2,5 мг) доз ривароксабана у больных ишемической болезнью сердца

Александр Борисович Сумароков¹, Людмила Ивановна Бурячковская^{1*},
Юлия Владимировна Доценко¹, Михаил Сергеевич Курочкин²,
Никита Валериевич Ломакин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

² Центральная клиническая больница с поликлиникой управления делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Артериальный тромбоз является результатом сложного взаимодействия между клетками крови, растворенными в плазме факторами свертывания и сосудистой стенкой. Антиагрегантные средства не всегда обеспечивают необходимый антитромботический эффект достаточной силы, возможно, из-за того, что их влияние распространяется не на все три фактора, участвующих в этом процессе. Малые дозы прямых ингибиторов Ха фактора способны потенцировать антитромботический эффект антиагрегантной терапии. Наиболее перспективным для клинического применения оказалась комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день и антиагрегантной терапии, поскольку исследования с дабигатраном и апиксабаном II и III фазы были признаны неудачными из-за недопустимо высокой частоты кровотечений. Исследования комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг и стандартной антиагрегантной терапии, проведенные в предыдущие годы среди больных острым инфарктом миокарда, показали снижение частоты осложнений атеротромбоза, связанных с их ишемической природой, в то же время отмечалось некоторое нарастание осложнений геморрагической природы. У больных стабильной ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга добавление к терапии аспирином ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день статистически значимо снижало частоту первичной комбинированной конечной точки инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти при этой патологии. Рассмотрены патофизиологические предпосылки для применения малых доз ривароксабана при добавлении их к антитромботической терапии и обсуждается значение результатов недавних исследований у больных с острым коронарным синдромом, стабильной ишемической болезнью сердца и в профилактике ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, тромбин, тромбоциты, новые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Доценко Ю.В., Курочкин М.С., Ломакин Н.В. Клиническое значение блокады тромбина у больных ишемической болезнью сердца с помощью малых (2,5 мг) доз ривароксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):99-107. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-03

Clinical Significance of Thrombin Blockade with Low Doses (2.5 mg) of Rivaroxaban in Ischemic Heart Disease Patients

Alexander B. Sumarokov¹, Liudmila I. Buryachkovskaya^{1*}, Yulia V. Docenko¹, Michail S. Kurochkin², Nikita V. Lomakin²

¹ National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Arterial thrombosis is a result of complex interaction between blood cells, soluble coagulation factors in plasma and vessel wall. Antiplatelet drugs do not always provide the necessary antithrombotic effect of sufficient strength, because their influence does not extend to all three factors involved in this process. Low doses of direct oral inhibitors of thrombin are able to potentiate antithrombotic effect of antiplatelet therapy.

The combination of rivaroxaban in a dose of 2.5 mg and standard double antiplatelet therapy turned out to be the most promising for clinical use, since studies with dabigatran and apixaban at the II and III stages of the trials were found to be unsuccessful due to the unacceptably high frequency of bleeding. Studies of the combination of rivaroxaban at a dose of 2.5 mg and standard antiplatelet therapy conducted in previous years among patients with acute myocardial infarction showed a decrease in the frequency of complications of atherothrombosis associated with their ischemic nature, while at the same time there was a slight increase in hemorrhagic complications. In the COMPASS study the combination of rivaroxaban (2.5 mg) plus aspirin reduced the risk of the primary endpoint (myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death) more significantly than aspirin alone in patients with stable ischemic heart disease and ischemic brain disease. The pathophysiological rationales for the use of low doses of rivaroxaban when added to dual antiplatelet therapy are considered, and the significance of recent studies in patients with acute coronary syndrome, stable ischemic heart disease and in the prevention of ischemic stroke is discussed.

Keywords: ischemic heart disease, acute coronary syndromes, antithrombotic therapy, thrombin, platelets, new oral anticoagulants.

For citation: Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Docenko Y.V., Kurochkin M.S., Lomakin N.V. Clinical Significance of Thrombin Blockade with Low Doses (2.5 mg) of Rivaroxabane in Ischemic Heart Disease Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):99-107. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-03

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): livbur@mail.ru

Received/Поступила: 30.06.2019

Accepted/Принята в печать: 15.08.2019

Патофизиологические предпосылки

Индукцированный разрывом бляшки атеротромбоз играет ведущую роль в патогенезе коронарной болезни сердца. При физиологических условиях регуляция гемостаза поддерживает жидкое состояние крови внутри сосуда, а при повреждении сосуда организует спасительное тромбообразование на поврежденной поверхности. В условиях патологии нередко возникают нарушения в системе гемостаза, что может приводить к образованию окклюзирующего тромба, вызванной им ишемии органов и тканей и возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Инициация и развитие острого артериального тромбоза обеспечивается сложным процессом активации тромбоцитов и ряда факторов плазменного гемостаза. При повреждении стенки сосуда из субэндотелиальных структур высвобождаются такие вещества, как тканевой тромбопластин, вызывающий образование тромбина, коллаген, фактор фон Виллебранда. Они быстро вступают в контакт со структурами мембраны тромбоцитов, вызывают активацию клеток через каскад реакций. Тромбопластин (тканевой фактор) в коронарных бляшках больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) содержится в более высокой концентрации, чем в бляшках больных стабильной коронарной болезнью, что указывает на более высокий прокоагулянтный потенциал при прогрессирующем поражении по сравнению с ранними атеросклеротическими изменениями [1]. Фактор фон Виллебранда, освобождаясь из эндотелия, немедленно взаимодействует с гликопротеином (ГП) Ib, а коллаген с ГП VI рецепторами мембраны тромбоцита, вызывая активацию клетки, высвобождение аденозиндифосфата (АДФ), содержащегося во внутриклеточных гранулах, и синтез тромбосана, которые включают каскад активации рецепторов ГП IIb/IIIa. Фибриноген связывает между собой активированные тромбоциты, а также после серии превращений полимеризуется в фибрин, и вместе с ними формирует тромб. Тромбоциты при активации изменяют свою привычную форму, становятся сферическими, образуют многочисленные псевдоподии, что увеличивает их поверхность и возможность взаимодействия с другими клетками крови. В результате вступает в действие механизм агрегации тромбоцитов, образуются клеточные агрегаты, происходит присоединение к ним других клеток крови, что формирует основную массу красного артериального тромба. Тканевой фактор, вышедший из поврежденной атеросклерозом стенки сосуда, стимулирует генерацию тромбина, поддерживая дальнейшее развитие процесса [2].

На мембране тромбоцита локализовано большое количество различных рецепторов, способных вызывать

активацию клетки и ее способность к адгезии и агрегации. Избыточной активации этих рецепторов, встречающейся при сосудистой патологии, призваны воспрепятствовать антиагрегантные средства. Широкое применение в практике антиагрегантной терапии нашли препараты, действующие на выработку тромбосана А₂ (ацетилсалициловая кислота – АСК) и P2Y₁₂ рецепторы (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [3]. Имеющиеся результаты применения антитромбоцитарной терапии не в полной мере удовлетворяют клиницистов, существует определенный потенциал и необходимость для ее дальнейшего совершенствования – этого требует сохраняющийся повышенный риск у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Разрабатываются возможности фармакологического воздействия на другие пути активации тромбоцита, такие как рецепторы к коллагену (ГП VI), тромбину (рецепторы, активируемые протеазами: PAR-1 и PAR-4), фактору Виллебранда (ГП Ib), серотонину (5-HT), а также взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами через P-селектин и CD40 [4]. Перспективной в этом направлении рассматривается разработка ингибиторов PAR, активируемых тромбином, и использование уже существующих прямых ингибиторов этой сериновой протеазы.

Больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) в результате атеротромбоза, остаются в зоне высокого риска повторных неблагоприятных событий. Этот риск может быть связан с сохраняющейся повышенной генерацией тромбина [5]. Именно это послужило основанием для применения антикоагулянтов наряду с антитромбоцитарными препаратами с целью более эффективной вторичной профилактики после ОКС [6].

Тромбин и артериальный тромб

Тромбин является не только виновником преобразования фибриногена в фибрин, но и мощным активатором PAR-1 и PAR-4 тромбоцитов, которые служат одним из значимых путей активации этих клеток [7]. Первоначально ожидалось, что с помощью блокады этих рецепторов и снижения продукции тромбина – важнейшего участника процесса тромбообразования, удастся предотвратить избыточность тромбогенного ответа крови, но исследователи столкнулись с серьезными геморрагиями уже на стадии эксперимента [8]. Результаты первых клинических исследований были обобщены в работе J. Oldgren с соавт. [9]. Наиболее перспективным для клинических исследований оказался ривароксабан, поскольку исследования с дабигатраном и апиксабаном на II и III стадиях испытаний были признаны неудачными из-за недопустимо высокой частоты кровотечений [10, 11]. По этой же причине затормозилось внедрение терапии блокатором PAR-1 ворапаксаром, даже несмотря на то, что он был одоб-

рен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) и введен в рекомендации по лечению ОКС [12]. Основанием для его одобрения при лечении больных ОКС послужили результаты исследований TRA-2P-TIMI-50 и TRACER [13-15]. В исследовании TRA-2P-TIMI-50 у больных острым ИМ добавление к стандартной терапии ворапаксара снизило частоту случаев смерти от кардиальных причин и других ишемических событий, но ценой повышения числа кровотечений, прежде всего, геморрагического инсульта. В последовавшем затем исследовании TRACER, включавшем 12944 больных, недавно перенесших ИМ, препарат не смог показать своего влияния на снижение комбинированных конечных точек (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, повторная госпитализация в связи с ОКС, инсульт, необходимость срочной ангиопластики и реваскуляризации). При этом лечение ворапаксаром сопровождалось значительным увеличением риска кровотечений, включая интракраниальные и фатальные [14].

Потенциал ривароксабана в отношении блокады рецепторов к тромбину на тромбоцитах был обнаружен в экспериментах *in vitro* и *in vivo* у животных. Уже в малых концентрациях ривароксабан способен подавлять агрегацию тромбоцитов, а также потенцировать действие АСК, клопидогрела и тикагрелора [17].

В исследованиях ATLAS-ACS-TIMI-46, ATLAS-ACS-2-TIMI-51, GEMINI-ACS-1 был отмечен клинический эффект при назначении комбинации ривароксабана

по сравнению со стандартной антиагрегантной терапией у больных ИМ (табл. 1) [17-19]. В этих исследованиях проводилось изучение широкого диапазона дозировок ривароксабана, и было установлено, что при снижении дозы препарата частота кровотечений уменьшается до приемлемых цифр. При этом был выявлен превентивный аддитивный противотромботический эффект, который может распространяться и на постинфарктный период.

Возможные эффекты терапии не ограничиваются воздействием внутри системы гемостаза. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что ривароксабан способен замедлить пролиферацию неоинтимы в месте повреждения сосуда, что предполагает его использование для профилактики рестеноза после имплантации стента [20]. Факты, полученные в экспериментах и клинических исследованиях, свидетельствуют о перспективах такого подхода, поскольку комбинация антиагрегантной и антикоагулянтной терапии демонстрирует возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В данном обзоре мы рассматриваем разные аспекты применения малых доз (2,5 мг) ривароксабана 2 р/сут у больных ИБС.

Инфаркт миокарда

Поиск путей применения прямых оральных антикоагулянтов при ИМ, их оптимальных дозировок для соблюдения баланса ишемия/кровотечение позволил

Table 1. Large studies of the efficacy and safety of small doses of rivaroxaban, including in combination with double antiplatelet therapy

Таблица 1. Крупные исследования по оценке эффективности и безопасности малых доз ривароксабана, в том числе в комбинации с ДАТ

Исследование [ссылка]	Исходы заболевания	Длительность наблюдения (месяцы)	Примененные лекарственные средства	Доза ривароксабана
ATLAS-ACS-TIMI-46 [17]	ККТ, малые и большие кровотечения (TIMI)	6	Ривароксабан + ДАТ или АСК против ДАТ (клопидогрел + АСК) в дополнение к стандартной терапии в обеих группах	5 мг 1-2 р/сут или 20 мг 1-2 р/сут
ATLAS-ACS-2-TIMI-51 [18]	ККТ (ССС+инсульт+ИМ), тромбоз стента, кровотечения (TIMI)	13-31	Ривароксабан + ДАТ (клопидогрел + АСК) против ДАТ	2,5 мг или 5 мг 2 р/сут
GEMINI-ACS-1 [19]	ККТ, инсульт, кровотечения (TIMI – малые, ISTH – большие)	6-12	Ривароксабан + Клопидогрел/тикагрелор против АСК + клопидогрел/тикагрелор	2,5 мг 2 р/сут
COMPASS [26]	ККТ, кровотечения (модифицированные критерии ISTH)	23	Ривароксабан 2,5 мг + АСК или Ривароксабан 5 мг против АСК	2,5 мг или 5 мг 2 р/сут
COMMANDER-HF [34]	ККТ, ТГВ, ТЭЛА, кровотечения (ISTH)	~21,1	Ривароксабан против плацебо в дополнение к стандартной терапии в обеих группах	2,5 мг 2 р/сут
VOYAGER PAD [33]*	ИМ, инсульт, ишемия НК, ампутация, Реваскуляризация НК, ВТЭ	30	Ривароксабан + АСК против Плацебо + АСК	2,5 мг 2 р/сут

*исследование продолжается

АСК – ацетилсалициловая кислота, ВТЭ – венозная тромбоземболия, ИМ – инфаркт миокарда, ККТ – комбинированная конечная точка, НК – нижние конечности, ССС – сердечно-сосудистая смерть, ТС – тромбоз стента, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии, ISTH – критерии кровотечений международного общества по тромбозу и гемостазу, TIMI – критерии кровотечений, взятые из исследования “The Thrombolysis in Myocardial Infarction”

определить достаточно эффективный и безопасный инструмент консервативного лечения больных ИБС, переживших острый период проявлений коронарной недостаточности. В исследовании ATLAS-ACS-TIMI-46 проводилось изучение эффекта ривароксабана в дозе от 2,5 мг 2 р/сут до 20 мг 2 р/сут у больных ОКС [17], выявлено дозозависимое влияние на риск возникновения геморрагических осложнений, число которых возрастало с увеличением дозировки препарата, однако это исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки эффективности терапии, так как целью было изучение показателей безопасности разных доз и режимов ривароксабана. В исследовании ATLAS-ACS-2-TIMI-51 было отмечено снижение случаев повторных сосудистых катастроф ишемической природы и дозозависимый рост случаев кровотечений [18]. В проведенном позднее субанализе этого исследования было продемонстрировано, что применение 2,5 мг ривароксабана позволило снизить риск развития тромбоза стента и летальность в том числе у больных, прошедших имплантацию коронарного стента [21]. Выявленная тенденция к снижению показателей смертности, случаев нефатального ИМ и инсульта при отсутствии роста фатальных кровотечений у больных, принимавших 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут, послужила основанием для включения его в данной дозировке в современные рекомендации по длительному лечению больных после ОКС при низком риске кровотечений [22]. С анализом применения малых доз ривароксабана при ОКС можно ознакомиться в обзорах М.Я. Руды, С.В. Шалаева, В.Н. Хирманова [23-25].

Несколько особняком от результатов исследования ATLAS-ACS-2-TIMI-51 стоят данные международного исследования GEMINI-ACS-1 [19]. На старте в это многоцентровое рандомизированное исследование было включено 3037 больных, перенесших ИМ. В первые 10 дней заболевания после стабилизации состояния больных разбили на две группы. Больные первой группы продолжали получать АСК (n=1518), а во второй группе он был заменен на 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут. Больные обеих групп получали терапию ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов клопидогрелом (n=1333) или тикагрелором (n=1714). Медиана длительности проспективного наблюдения составила 291 день. В 11-13% наблюдений лечение было по разным причинам прервано досрочно, до финального визита дошло по 1488 больных в каждой группе. Частота конечных точек (смерть от кардиальных причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента) не различалась между группами (5,3% в группе ривароксабана и 4,9% в группе АСК). Больные, получавшие тикагрелор и клопидогрел, не отличались по частоте наступления ишемической композитной конечной точки (p=0,1487). Ре-

зультаты исследования GEMINI-ACS-1 показали возможность замены у больных ОКС стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) на комбинацию ингибитора P2Y₁₂ рецепторов и низкой дозы ривароксабана с отказом от АСК (в РФ данная схема не зарегистрирована).

Представленные работы открыли путь для поиска возможности применения малых доз ривароксабана с целью профилактики сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Лечение стабильной ИБС включает применение антитромбоцитарных препаратов для снижения риска сердечно-сосудистых событий у больных. Проведенные исследования по использованию двойной антитромбоцитарной терапии носят неоднозначный характер. Добавление клопидогрела к АСК у больных ИБС несущественно снижает число серьезных сосудистых осложнений [26], в отличие от этого прием тикагрелора вместе с АСК в течение трех лет после ОКС снижает риск сердечно-сосудистых событий, но не смерти, и в то же время повышает число кровотечений [27]. Не вызывает сомнения, что существует необходимость борьбы с риском возникновения тромботических осложнений у больных стабильной ИБС, что предопределяет поиск новых терапевтических подходов. В этой связи важны результаты крупного исследования COMPASS, в котором проведена оценка добавления низких доз ривароксабана к АСК при лечении больных стабильной ИБС [28]. Созданный в исследовании COMPASS массив из 24824 больных ИБС, позволил получить данные по значительному спектру состояний, связанных с атеротромбозом – ИМ, стабильная ИБС, периферический атеросклероз, ишемическая болезнь мозга. Они были разделены на три группы, включавшие более 8 тыс человек каждая. В первой группе больные получали 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут в комбинации с 100 мг АСК 1 р/сут; во второй – больным назначали только 5 мг ривароксабана 2 р/сут, в третьей – монотерапию 100 мг АСК 1 р/сут. Комбинация АСК с 2,5 мг ривароксабаном в интервале наблюдения около 2 лет снижала число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта на 2,0% по сравнению с монотерапией АСК (4% против 6%, отношение рисков [ОР] 0,74; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,86; p<0,0001).

В то же время монотерапия ривароксабаном даже в дозе 5 мг 2 р/сут не отличалась по влиянию на конечные точки от монотерапии АСК (5% против 6%; p=0,09). Исключением были различия в отношении частоты ишемического инсульта, которая составила 1% при использовании комбинации препаратов или

5 мг ривароксабана по сравнению с 2% на монотерапии АСК ($p < 0,0001$). Различий по частоте геморрагического инсульта, который отмечен $< 1\%$ во всех группах, не выявлено. Большие кровотечения, чаще всего желудочно-кишечные, произошли у 3% больных, получавших комбинацию препаратов или один ривароксабан, а на монотерапии АСК у – 2% ($p < 0,0001$ при сравнении с комбинацией препаратов). Интракраниальные кровотечения на фоне монотерапии ривароксабаном отмечались чаще, чем на АСК (ОР 1,87; 95%ДИ 1,13-3,11; $p < 0,013$). Повышение риска кровотечений в группе комбинированной терапии отмечалось только в первый год, затем частота этих событий в группах не отличалась. В целом в данном исследовании среди больных ИБС с помощью комбинированной терапии ингибитором X фактора ривароксабаном и антиагрегантом АСК удалось снизить частоту крупных сердечно-сосудистых катастроф на 26%, а показателей смертности – на 23%. Важно отметить, что в данном исследовании вновь, как и в исследовании ATLAS-2-TIMI-51, было отмечено снижение смертности. Применение комбинации ривароксабана и АСК превосходило эффект монотерапии более высокой дозой ривароксабана. Это дает основание полагать, что интенсификация антикоагуляции является менее действенным механизмом, чем низкоинтенсивное единовременное ингибирование коагуляции и активности тромбоцитов. Сложность положения заключается в том, что осложнения чаще всего возникают на амбулаторном этапе, когда внимание пациента к своему состоянию может снизиться. Применение малых доз ривароксабана может быть полезно больным с проявлениями атеротромбоза при умеренно повышенном риске ишемических событий и находящимся в группе низкого геморрагического риска.

Мета-анализ, обобщивший результаты 5 исследований по применению малых доз ривароксабана у больных ИБС, показал снижение смертности от кардиальных причин (ОР 0,83; $p = 0,05$), ИМ (ОР 0,88; $p = 0,05$) и тромбоза стента. При этом отмечено достоверное снижение частоты инсульта (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53-0,94; $p = 0,02$), но увеличение случаев больших кровотечений (ОР 1,79; 95%ДИ 1,27-2,52; $p < 0,001$) [29].

Потенциал низких доз ривароксабана, недостаточный для лечения тромбоза глубоких вен или профилактики инсульта при фибрилляции предсердий, проявляется в способности влиять на прогноз стабильного больного ИБС без значительного повышения частоты геморрагических осложнений. Следует учесть, что вероятность событий ишемической природы обычно превышает риск геморрагий.

Периферический атеросклероз

Больные ИБС, имеющие признаки тяжелого периферического атеросклероза, составляют группу высокого риска. Клопидогрел до сих пор сохраняет свою важную роль в лечении таких больных.

Представляют интерес некоторые теоретические предпосылки к применению ингибиторов тромбина у больных периферическим атеросклерозом. При терапии таких больных АСК или клопидогрелом у части из них сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию ПАР – рецепторов индуктором TRAP-6, что свидетельствовало о сохраняющемся риске тромботических событий у отдельного больного [30]. Это говорит о несомненном вкладе рецепторов к тромбину в процесс агрегации тромбоцитов у человека, который обычно не учитывается при проведении ДАТ и может содержать потенциал повышения эффективности антиагрегантной терапии.

Возможности малых доз ривароксабана при атеросклерозе периферических сосудов были также исследованы в рамках COMPASS, включавшем 7,5 тыс больных со стабильным течением атеросклероза сонных артерий или сосудов нижних конечностей, [31]. В исследование включали больных, перенесших аорто-бедренное шунтирование или шунтирование артерий конечностей, ампутации вследствие поражения артерий; лиц, имевших перемежающую хромоту из-за атеросклеротического стеноза сосуда более 50% или лодыжечно-плечевого индекса менее 0,90), перенесших реваскуляризацию сонных артерий или их стеноз 50% и более.

По данным исследования COMPASS применение комбинации низкой дозы ривароксабана и АСК позволило снизить частоту ампутаций конечностей из-за сосудистых причин (ОР 0,40; 95%ДИ 0,20-0,79; $p < 0,0069$) и крупных ампутаций (ОР 0,30; 95%ДИ 0,11-0,80; $p = 0,011$) [28]. Прогноз у больных с периферическим атеросклерозом при комбинированном лечении был лучше, поскольку показатели регистрации комбинированной конечной точки были достоверно ниже (ОР 0,69; 95%ДИ 0,56-0,85; $p < 0,0037$), чем у получавших монотерапию АСК. Следует отметить, что применение комбинированной терапии сопровождалась учащением больших кровотечений, чаще всего, желудочно-кишечных.

Влияние комбинированной терапии 2,5 мг ривароксабана 2 р/сут и 100 мг АСК 2 р/сут в сравнении с монотерапией АСК (вместо ривароксабана больные получали плацебо) на течение периферического атеросклероза изучалось в исследовании VOYAGER PAD (Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in Endovascular or surgical Revascularization for Peripheral Artery Disease). В исследование включались больные, прошедшие хирургическое или эндоваскулярное лече-

ние. В ноябре 2019 года исследование было завершено, набрано примерно 6,5 тыс больных, результаты будут известны в марте 2020 г. [32].

Сердечная недостаточность

Как известно, частота тромбоэмболических осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышена, и профилактическое применение прямых оральных антикоагулянтов представляется оправданным. Возможность применения ривароксабана в малых дозах у больных с сердечной недостаточностью ишемического происхождения для улучшения прогноза изучалась в исследовании COMMANDER HF. Наблюдение на протяжении 21,1 мес за 2507 больными с хронической сердечной недостаточностью (ФВ \leq 40%) показало, что назначение 2,5 мг ривароксабана дополнительно к стандартной терапии не влияет на комPOSITE конечную точку (смерть больных от любых причин, ИМ, инсульта). Разница в частоте летальных случаев между основной и группой плацебо составила всего 0,2%. При этом на фоне ривароксабана отмечалось повышение риска кровотечения в 1,68 раза ($p=0,06$, использовались критерии ISTH) и увеличение числа больных со снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, однако частота фатальных или требовавших госпитализации кровотечений не отличалась [33]. В целом результат данного исследования напоминает отсутствие изначально ожидаемого влияния препарата на исходы заболевания при применении статинов у больных сердечной недостаточностью в исследовании CORONA [34]. Применение статинов не сказалось на частоте исходов заболевания, и это, вероятно, можно связать с двумя причинами: 1) индексное коронарное событие, изначально приведшее к развитию сердечной недостаточности, состоялось достаточно давно по отношению к началу вмешательства; 2) возможно, что на данном этапе заболевания прогноз определяют другие, более значимые для данной ситуации факторы.

Ривароксабан 2,5 мг при фибрилляции предсердий

Применение ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) получило широкое признание после опубликования результатов исследования ROCKET AF, показавшего сопоставимые с варфарином результаты. В этом исследовании применялись дозы препарата 15 или 20 мг 1 р/сут. В настоящее время профилактическое применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных, имеющих неклапанную ФП, считается предпочтительнее варфарина [35]. Сложность вопроса значительно возрастает у больных, которым предстоит проведение эндоваскулярного лечения. При назначении риварокса-

бана больным ФП обычно рекомендуется учитывать результаты исследования ROCKET-AF, в котором дозировка ривароксабана 2,5 мг не рассматривалась. Сведения о ее применении у больных ИБС и ФП впервые появились в результатах исследовании PIONEER AF-PCI, где было показано, что применение комбинации ПОАК и клопидогрела при ФП после эндоваскулярного вмешательства с имплантацией стента имеет лучшие показатели безопасности, чем тройная терапия с применением ПОАК, АСК и клопидогрела. Клинически значимые кровотечения у больных, получавших 2,5 мг 2 р/сут ривароксабана, возникали реже. Поэтому исследование не смогло подтвердить гипотезу о целесообразности применения малых доз ривароксабана для профилактики инсульта у таких больных [36]. В настоящее время согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Сердечного Ритма (2018 г.) ривароксабан в дозе 2,5 мг не одобрен для лечения больных ИМ или стабильной ИБС, у которых наблюдается ФП [35]. Группой североамериканских экспертов сформулирована консенсусная позиция по ведению таких больных [37]:

1. Больным с показаниями к приему антагонистов витамина К (варфарин) после проведения эндоваскулярного лечения с имплантацией стента, что подразумевает прием ДАТ, в дальнейшем рекомендуется двойная терапия одним из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов и непрямым антикоагулянтом;

2. Режим тройной терапии следует избегать;

3. Антиагрегантная терапия должна строго учитывать соотношение геморрагических и тромботических рисков у больного, ориентируясь на соответствующие шкалы риска;

4. Больным, находящимся на непрямом антикоагулянте (варфарин) при стабильных и адекватных показателях МНО рекомендуется продолжать терапию, стремясь при этом к более низким значениям МНО в пределах терапевтического окна;

5. Большое значение имеет хорошее участие больного в проведении терапии;

6. Поскольку сочетание антагонистов витамина К вместе с тикагрелором/прасургрелем повышает риск геморрагий, предпочтение отдается клопидогрелу. Прием тикагрелора или прасургрела после ЧКВ можно назначить отдельным больным с высоким ишемическим, но низким геморрагическим риском;

7. Высокий геморрагический риск подразумевает сокращение сроков проведения ДАТ, а высокий ишемический риск допускает продолжение терапии более года.

Опыт применения другого прямого орального антикоагулянта – апиксабана был получен в исследовании AUGUSTUS [38,39]. В данной работе анализировали эффект стандартных доз апиксабана 5 мг 2 р/сут

или 2,5 мг 2 р/сут. Показано, что на его фоне наблюдалось снижение частоты случаев смерти и повторной госпитализации больных по сравнению с группой пациентов, принимавших варфарин. Исследование еще одного из ПОАК – эдоксабана при ФП продолжается в исследовании ENTRUST-AE-PCI [40].

Ривароксабан 2,5 мг после эндоваскулярного коронарного вмешательства

В рамках исследования ATLAS-ACS 2 TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут снизило частоту тромбоза стента с 1,9% до 1,5% (ОР 0,61; $p=0,023$) при наблюдении за больными на протяжении 13-31 мес. Также было отмечено снижение смертности с 2,27% в группе плацебо до 1,35% (ОР 0,56; 95%ДИ 0,35-0,89; $p=0,014$). Больные с фибрилляцией предсердий в исследование не включались [41]. В последовавшем исследовании PIONEER AF-PCI показано снижение частоты кровотечений при приеме обеих дозировок ривароксабана, но достоверного влияния на выживаемость больных обнаружено не было. Композитная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, инсульт) отмечена соответственно в 6,5%, 5,6% и 6,0 % наблюдений [42]. В исследовании COMPASS больные, принимавшие ривароксабан в дозе 2,5 мг, не отличались по вероятности развития тромбоза стента или результатов реваскуляризации получавших терапию АСК при частоте композитной конечной точки 4% и 6%, соответственно (ОР 0,74; 95%ДИ 0,65-0,86; $p<0,0001$) [18].

Инсульт

Кровоизлияние в мозг является сложной гетерогенной патологией, весьма отличающейся по механизмам своего развития. В исследовании COMPASS была сформирована представительная когорта больных, что позволило рассмотреть профилактическое влияние терапии малыми дозами ривароксабана и ее безопасность. Проспективное наблюдение длилось в среднем 23 мес. У больных, получавших комбинацию 2,5 мг ривароксабана и АСК, новые случаи инсульта отмечены с частотой 0,9% против 1,6% в группе монотерапии АСК при расчете на год наблюдения (ОР 0,58; 95%ДИ 0,44-0,76; $p<0,0001$). Частота ишемических инсультов снизилась вдвое при назначении такой комбинации препаратов – до 0,7% случаев в год против 1,4% среди получавших один АСК (ОР 0,51; 95%ДИ 0,38-0,69; $p<0,0001$). Прогноз вероятности ишемического инсульта после монотерапии 5 мг ривароксабаном был лучше, чем у АСК (ОР 0,66; 95%ДИ 0,50-0,88; $p<0,004$). Однако геморрагический инсульт чаще отмечен среди больных, получавших монотерапию ривароксабаном, чем АСК (ОР 2,70;

95%ДИ 1,31-5,58; $p=0,005$). Частота случаев вторичной геморрагической трансформации ишемического инсульта в группе монотерапии ривароксабаном также увеличивалась ($p<0,04$), хотя и составила менее 1% в обеих группах. В отношении субарахноидальных кровоизлияний различий не выявлено ($p=0,99$). Применение комбинации ривароксабана и АСК способствовало снижению частоты фатальных и инвалидирующих инсультов ($p=0,01$). В качестве предикторов инсульта выступали факт нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, артериальная гипертензия, возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Приемлемая величина риска кровотечений на фоне приема ривароксабана в низкой дозе в сочетании с ДАТ была показана и в исследованиях ATLAS-ACS-2-TIMI-51, PIONEER-AF-PCI и COMPASS. Отдаленные исходы у больных, принимавших комбинацию ривароксабана и АСК, были лучше и превосходили таковые в группе монотерапии АСК в отношении случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта. Следует отметить, что в исследовании NAVIGATE ESUS, в котором использовалась доза 15 мг ривароксабана, не удалось добиться предотвращения мозговых катастроф. Частота ишемического инсульта оказалась равной 4,7% в группе приема АСК и 10 мг ривароксабана при ожидаемо заметном росте кровотечений, что послужило причиной прекращения исследования [43].

Заключение

Целенаправленное подавление генерации тромбина с помощью ингибиторов у больных ИБС, или имеющих атеросклероз периферических сосудов, может помочь стабилизировать течение патологического процесса, затормозить стенозирование сосудов, послужить предотвращению дестабилизации бляшек. Также оно может способствовать улучшению исходов коронарной болезни. Однако ситуация является сложной из-за своей неопределенности и очевидных рисков при балансировании между ишемией и геморрагией. На сегодняшний день включение малых доз ривароксабана в комплекс терапии представляется наиболее обоснованным у больных стабильной ИБС с повышенным риском ишемических осложнений и риском кровотечений. Применение комбинированной терапии ПОАК и антиагрегантами требует со стороны медицинских работников повышения качества наблюдения больных ИБС на амбулаторном этапе, а со стороны населения – повышения осведомленности в аспекте адекватных знаний о цели терапии и особенностях действия этих современных медикаментозных средств, чему может способствовать создание сети кабинетов и школ лечения тромбоза для пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Olie R.H., van der Meijden P.E., ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):188-98. DOI:10.1002/rth2.12080.
- Tatsumi K., Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscl Thromb.* 2015;22(6):543-9. DOI:10.5551/jat.30940.
- Gremmel T., Michelson A., Frelinger III A., Bhatt D. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):439-49. DOI:10.1002/rth2.12115.
- McFadyen J.D., Knowles R.B., Warner T.D., et al. Anti-platelet drugs and their necessary interaction with endothelial mediators and platelet cyclic nucleotides for therapeutic efficacy. *Pharmacol Ther.* 2019;193:83-90. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.08.004.
- Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L., et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90(1):61-8. DOI:10.1161/01.CIR.90.1.61.
- Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Olivier C.B., Schnabel K., Brandt C., et al. A high ratio of ADP-TRAP induced platelet aggregation is associated more strongly with increased mortality after coronary stent implantation than high conventional ADP induced aggregation alone. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(12):968-75. DOI:10.1007/s00392-014-0737-8.
- Angiolillo D.J., Capodanno D., Goto S. Platelet thrombin antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31:17-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehp504.
- Oldgren J., Wallentin, Alexander J.H., et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1670-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehf049.
- Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1105819.
- Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr113; PMID: 21551462.
- Baker N.C., Lipinski M.J., Lhermusier T., et al. Overview of the 2014 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting about vorapaxar. *Circulation.* 2014;130:1287-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011471.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., et al. TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
- Tricoci P., Huang Z., Held C., et al. TRACER Investigators. Thrombin receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(01):20-33. DOI:10.1056/NEJMoa1109719.
- Held C., Tricoci P., Huang Z., et al. Vorapaxar, a platelet thrombin-receptor antagonist, in medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the TRACER trial. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(3):246-56. DOI:10.1177/2048872614527838.
- Perzborn E., Heitmeier S., Laux V. Effects of rivaroxaban on platelet activation and platelet-coagulation pathway interaction: in vitro and in vivo studies. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeutics.* 2015;20(6):554-62. DOI:10.1177/1074248415578172.
- Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374(9683):29-38. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Amer J Cardiol.* 2013;112(4):472-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.04.011.
- Ohman E.M., Roe M.T., Steg P.G., et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (Gemini-ACS-1): a double-blind, multicenter, randomized trial. *Lancet.* 2018;389:1799-808. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30751-1.
- Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur J Pharmacol.* 2018;820:222-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.12.037.
- Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J., et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):286-90. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.041.
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ruda M.Y., Syrkin A.L., Panchenko E.P., et al. Resume of experts consilium on the discussion of value of preparation of rivaroxaban in treatment of acute coronary syndrome patients. *Atherothrombosis.* 2015;2:44-52 (In Russ.) [Руда М.Я., Сыркин А.Л., Панченко Е.П., и др. Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, пере-
- живших острый коронарный синдром. *Атеротромбоз.* 2015;2:44-52].
- Shalaev S.V. Low-dose anticoagulation with rivaroxaban as a new strategy of prevention of cardiovascular outcomes in patients with recent acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;26(3):3-6 (In Russ.) [Шалаев С.В. Низкодозовая антикоагуляция ривароксабаном как новая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших обострение ИБС. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2017;26(3):3-6].
- Khirmanov V.N. Inhibition of the factor Xa (with rivaroxaban) slow down progression, prevents complication and decrease mortality in coronary heart disease. *Russ J Cardiol.* 2018;3(155):65-70 (In Russ.) [Хирманов В.Н. Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксабана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;3(155):65-70]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-65-70.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17. DOI:10.1056/NEJMoa060989.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Khan S., Valavoor S., Khan M., et al. Meta-analysis of safety and efficacy of low dose rivaroxaban in coronary artery disease. *J Amer Coll Cardiol.* 2019;73(9 Suppl. 1):193. DOI:10.1016/S0735-1097(19)30801-0.
- Olivier C.B., Meyer M., Bauer H., et al. The ratio of ADP-to TRAP-induced platelet aggregation quantifies P2Y₁₂-dependent platelet inhibition independently of the platelet count. *PLoS one.* 2016;11(2):e0149053. DOI:10.1371/journal.pone.0149053.
- Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Amer Coll Cardiol.* 2018;71(20):2306-15. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.008.
- Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R., et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Amer Heart J.* 2018;199:83-91. DOI:10.1016/j.ahj.2018.01.011.
- Zannad F., Anker S.D., Byra W., et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *New Engl J Med.* 2018;379(14):1332-42. DOI:10.1056/NEJMoa1808848.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61. DOI:10.1056/NEJMoa0706201.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ Heart J.* 2018;39(16):1330-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Amer Heart J.* 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Angiolillo D., Goodman S.G., Bhatt D.L., et al. Antithrombotic Therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. A North American perspective-2018 update. *Circulation.* 2018;138:527-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- Lopes R.D., Vora A.N., Liaw D., et al. An open-label, 2x2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Amer Heart J.* 2018;200:17-23. DOI:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
- Lopes, R.D., Heizer G., Aronson R., et al. For the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
- Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Amer Heart J.* 2018;196:105-12. DOI:10.1016/j.ahj.2017.10.009.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Amer Heart J.* 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation.* 2017;135(4):323-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783.
- Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J.* 2016;1(3):146-54. DOI:10.1177/2396987316663049.

About the Authors:

Alexander B. Sumarokov – MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Liudmila I. Buryachkovskaya – PhD (Biology), Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Yulia V. Docenko – MD, PhD, Junior Researcher, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Michail S. Kurochkin – MD, Physician (Resuscitator), Department of Intensive Cardiology, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

Nikita V. Lomakin – MD, PhD, Head of Department of Intensive Cardiology, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

Сведения об авторах:

Сумароков Александр Борисович – к.м.н, с.н.с., институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Бурячковская Людмила Ивановна – д.б.н., в.н.с., институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

Доценко Юлия Владимировна – к.м.н, м.н.с., институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Курочкин Михаил Сергеевич – врач-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, ЦКБ с поликлиникой УДП РФ

Ломакин Никита Валериевич – к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ЦКБ с поликлиникой УДП РФ