

Некрасов А.А.¹, Тимощенко Е.С.², Некрасова Т.А.¹, Тимощенко М.В.¹, Сулейманова А.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца

<i>Цель</i>	Оценка влияния низких доз ривароксабана на качество жизни больных и клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК).
<i>Материал и методы</i>	В течение 10 нед наблюдали 26 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), со стабильной стенокардией II–III ФК, которым впервые назначался ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг. На первой (до начала терапии) и на последней неделях исследования больные вели дневник, в котором отмечали приступы стенокардии и прием нитратов короткого действия, заполняли опросник стенокардии SAQ и проходили холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ).
<i>Результаты</i>	На фоне терапии отмечены снижение частоты приступов стенокардии (на 19,5%; $p=0,027$), количества принятых таблеток нитратов короткого действия (на 17,1%; $p=0,021$), улучшение качества жизни по шкалам стабильности ($p=0,042$). По данным ХМ ЭКГ, уменьшились число и продолжительность эпизодов ишемии ($p\leq 0,05$).
<i>Заключение</i>	Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг в течение 2 мес у больных ИБС ассоциируется со снижением частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и с улучшением качества жизни.
<i>Ключевые слова</i>	Ривароксабан; стенокардия; качество жизни
<i>Для цитирования</i>	Nekrasov A.A., Timoschenko E.S., Nekrasova T.A., Timoschenko M.V., Suleimanova A.V. 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. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(9):47–51. [Russian: Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Некрасова Т.А., Тимощенко М.В., Сулейманова А.В. Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):47–51]
<i>Автор для переписки</i>	Некрасова Татьяна Анатольевна. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Стабильная стенокардия напряжения является распространенной формой хронической ишемической болезни сердца (ИБС), связанной с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (прежде всего, тромботических) и смерти пациента [1–3]. В связи с этим первой и главной задачей ее лечения считают профилактику острых ССО, для чего широко применяют ингибиторы агрегации тромбоцитов, особенно ацетилсалициловую кислоту (АСК) в сочетании со вторым антитромбоцитарным агентом.

Одним из недавних ярких достижений кардиологии стало обоснование нового подхода к антитромботической терапии, при котором АСК сочетают с низкими дозами ингибитора фактора Ха – ривароксабана. Высокий терапевтический потенциал этой комбинации доказан

в крупных исследованиях [4–6] и уже отражен в международных и отечественных рекомендациях [1, 2].

Особенно наглядны результаты исследования COMPASS [4], в котором сочетанная терапия обеспечила снижение смертности на 23% и риска развития тяжелых ССО на 26% при некотором увеличении числа кровотечений (в основном нетяжелых и относительно редких, поскольку частота развития геморрагических осложнений значительно уступает частоте развития ишемических осложнений).

Наряду с улучшением прогноза второй важнейшей задачей лечения больных со стабильной стенокардией является повышение качества их жизни, чего трудно достичь без купирования ангинозных болей, снижения частоты и тяжести приступов.

Ривароксабан характеризуется многообразными механизмами влияния на кровообращение: кроме ингиби-

рования тромбина описаны противовоспалительные, сосудистые и антитромбоцитарные эффекты [7, 8], которые потенциально способны улучшить не только прогноз, но и качество жизни (КЖ) больных. Вместе с тем действие малых доз ривароксабана на клинические проявления ИБС изучено недостаточно.

Цель

Оценить влияние низких доз ривароксабана на КЖ больных и клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Проведено открытое проспективное 10-недельное исследование, включавшее 26 больных с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК.

На 1-й неделе исследования (контрольный период) в него включали больных ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, которые дали согласие на участие и имели показания к назначению АСК в комбинации с низкими дозами ривароксабана. Согласно действующим клиническим рекомендациям, это были лица с высоким риском развития тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений [2]. В течение 1-й недели каждый участник, находясь на своей стандартной терапии:

- 1) вел дневник самоконтроля для регистрации приступов стенокардии и приема нитратов короткого действия;
- 2) был обследован с помощью холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ);
- 3) однократно заполнял опросник Сиэтлского опросника стенокардии (SeattleAnginaQuestionnaire – SAQ) для оценки КЖ и исходной тяжести стенокардии.

Начиная со 2-й недели всем пациентам был инициирован длительный прием АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики атеротромботических ССО.

В течение 10-й недели пациентам повторно предлагалось: 1) вести дневник самоконтроля; 2) заполнить анкету SAQ; 3) пройти ХМ ЭКГ с целью оценки числа эпизодов ишемии миокарда в динамике.

Критериями включения в исследование были:

- 1) наличие верифицированного диагноза хронической формы ИБС, стенокардии II–III ФК (по классификации Канадского кардиологического общества). Диагноз подтверждался клинически и по анамнезу: учитывали перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), и/или положительные тесты с физической нагрузкой, и/или выявление коронарных стенозов по коронарографии, и/или реваскуляризацию в анамнезе (чрескожное коронарное вмешательство либо аортокоронарное шунтирование);
- 2) наличие показаний к приему малых доз ривароксабана в соответствии с клиническими рекомендациями [2].

Критериями исключения были:

- 1) ИМ, инсульт, операции реваскуляризации менее года назад;
- 2) эпизоды госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) менее года назад;
- 3) неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ);
- 4) значимые когнитивные нарушения, способные повлиять на качество ведения дневника и заполнение опросника;
- 5) противопоказания к приему ривароксабана согласно инструкции.

Все больные получали амбулаторное лечение в Городском кардиологическом диспансере ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Всего обследованы 26 больных с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, клиническая характеристика которых отражена в табл. 1.

У всех пациентов имелись АГ и проявления ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Высокий риск развития ишемических осложнений у участников подтверждался наличием постинфарктного кардиосклероза (50%), атеросклеротических заболеваний периферических артерий (53,8%), операций реваскуляризации в анамнезе (65,4%), а также сахарного диабета 2-го типа (30,7%). В то же время у больных не выявлялись сочетанные заболевания, способные значительно повысить риск развития геморрагических осложнений.

Стандартная терапия у каждого пациента была длительной и не менялась как минимум на протяжении 3 мес до начала и во время исследования (кроме назначения малых доз ривароксабана). При изменении терапии в указанное время больной исключался из исследования. Для лечения сердечно-сосудистой патологии применяли антиангинальные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы и др. (см. табл. 1). Все участники принимали АСК до включения в исследование.

При включении в исследование (1-я неделя) и на последнем визите (10-я неделя) участники отвечали на вопросы SAQ [9–11]. SAQ состоит из 5 оценочных шкал, посвященных различным аспектам ИБС: шкала ограничений физических нагрузок, стабильности приступов стенокардии, частоты приступов стенокардии, удовлетворенности лечением и отношения к болезни [9]. Каждая шкала включает диапазон от 0 до 100 баллов, при этом более высокие оценки подтверждают лучший функциональный статус пациента.

В начале и в конце исследования проводилось ХМ ЭКГ амбулаторно в условиях обычной активности пациента. Оценивали эпизоды смещения сегмента ST; ишемию определяли как изменения ЭКГ с горизонтальной или коснисходящей депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, с постепенным началом и окончанием, длительностью не менее 1 мин. Каждый эпизод ишемии был отделен от других периодом длительностью 1 мин, когда сегмент ST возвращается к исходному уровню. Дополнительно оценивали нарушения ритма, включая число наджелудочковых

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение (n=26)
Возраст, годы	69,0 \pm 7,11
Пол (мужской)	12 (46,2)
ИМТ, кг/м ²	27,8 \pm 5,88
Стенокардия	26 (100)
II ФК	17 (65,4)
III ФК	9 (34,6)
Заболевания сердца и сосудов в анамнезе	26 (100)
• артериальная гипертензия	26 (100)
• ХСН II–III ФК	26 (100)
• постинфарктный кардиосклероз	13 (50,0)
• атеросклероз периферических артерий	14 (53,8)
Реваскуляризация в анамнезе	17 (65,4)
• стентирование	14 (53,8)
• АКШ	4 (15,4)
Другие заболевания	
сахарный диабет 2-го типа	8 (30,7)
онкологические болезни в анамнезе	5 (19,2)
хроническая болезнь почек	2 (7,7)
болезни ЖКТ	2 (7,7)
ХОБЛ	3 (11,5)
Фракция выброса ЛЖ, %	56,3 \pm 7,15
Лечение	
АСК	26 (100)
продолжительные нитраты	9 (34,6)
никорандил	14 (53,8)
бета-адреноблокаторы	21 (80,7)
статины	26 (100)
ингибиторы АПФ	13 (50)
АРА	11 (42,3)
АМКР	10 (38,5)
диуретики	11 (42,3)
антагонисты кальция	9 (34,6)
амиодарон	3 (11,5)

Данные представлены в виде среднего числа и его стандартного отклонения либо абсолютного числа (%). ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛЖ – левый желудочек; АСК – ацетилсалициловая кислота; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

и желудочковых экстрасистол, эпизоды наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Основным водителем ритма у всех больных был синусовый узел. Для характеристики суточной (циркадной) изменчивости числа сердечных сокращений рассчитывали циркадный индекс [12].

Для статистической обработки полученных данных использовали систему Statistica 8.0. В целях сравнения количественных показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона, для качественных показателей в динамике – метод МакНемара. Для описания выборок использовали среднее и его стандартное отклонение. Качественные характеристики представлены в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей клинического статуса пациентов в начале и в конце исследования приведена в табл. 2. В динамике у больных уменьшилось среднее число приступов стенокардии в неделю (на 19,5%; $p=0,027$), а также принятых таблеток нитратов короткого действия (на 17,1%; $p=0,021$). Полученные данные позволяют предположить, что малые дозы ривароксабана могут способствовать смягчению болевого синдрома.

Для пациентов с ИБС большое значение имеет поддержание КЖ, которое неизбежно снижается, даже при стабильном течении заболевания, в связи с возникающими ограничениями повседневных нагрузок, негативным воздействием боли на физический и психологический статус, необходимостью постоянно принимать лекарственные препараты. При этом частота и тяжесть ангинозных приступов имеют ключевое значение с точки зрения влияния на все компоненты КЖ.

Таблица 2. Динамика клинических показателей и качества жизни на протяжении исследования

Показатель	1-я неделя	10-я неделя	p
Число приступов стенокардии (в неделю)	4,1 \pm 3,15	3,3 \pm 3,42	0,027
Принято таблеток нитроглицерина (в неделю)	3,5 \pm 2,82	2,9 \pm 2,95	0,021
Другие жалобы, абс. (%)			
• атипичные боли в грудной клетке	14 (53,8)	8 (30,8)	0,077
• сердцебиения, перебои	7 (26,9)	7 (26,9)	–
• одышка	15 (57,7)	10 (38,5)	0,09
• головная боль	5 (19,2%)	6 (23,1)	0,48
• диспепсические нарушения	3 (11,5)	5 (19,2)	0,47
Качество жизни по шкалам SAQ, %			
• физические ограничения	61,8 \pm 13,92	64,0 \pm 12,17	0,11
• стабильность стенокардии	57,5 \pm 26,20	68,75 \pm 30,08	0,042
• частота приступов стенокардии	68,7 \pm 23,68	78,8 \pm 27,29	0,015
• удовлетворенность лечением	72,7 \pm 19,23	75,6 \pm 16,45	0,54
• отношение к болезни	65,8 \pm 16,16	68,3 \pm 18,11	0,23

Количественная оценка влияния основного заболевания на КЖ в динамике, проведенная с помощью 5 шкал опросника SAQ, представлена в табл. 2. Согласно представленным данным, применение низких доз ривароксабана больными со стабильной стенокардией II–III ФК ассоциировалось со статистически значимым улучшением КЖ по показателям стабильности ($p=0,042$) и частоты ангинозных приступов ($p=0,015$). Другие слагаемые КЖ за 2 мес наблюдения изменились недостоверно.

Затем мы анализировали динамику показателей ХМ ЭКГ. Согласно полученным данным, за время лечения значительно снизилась доля больных с зафиксированными при ХМ ЭКГ эпизодами ишемии миокарда (в 2,2 раза; $p=0,046$), а также уменьшилась средняя суточная продолжительность ишемических изменений миокарда (в 1,5 раза; $p=0,037$). Динамика смещений сегмента ST хорошо согласуется с клиническими данными (уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, улучшение КЖ больных).

Комбинация АСК и низких доз ривароксабана показала хороший профиль безопасности. Нежелательные явления возникали у 5 человек, были легкими и носили транзиторный характер. Можно заключить, что динамика клинических данных и показателей ХМ ЭКГ при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК в дозе 75–100 мг свидетельствовала об эффективности и безопасности данной комбинации у больных со стабильной стенокардией II–III ФК.

Патофизиологические основы антиишемических и других позитивных эффектов ривароксабана могут определяться его дополнительными, не связанными с тромбозом, механизмами воздействия на сердце и сосуды. В последние годы во многих научных, особенно экспериментальных, работах активно изучаются взаимодействия между ривароксабаном и семейством рецепторов, активируемых протеазой (protease-activated receptors, PARs). Известно, что PARs играют важную роль в процессах сосудистого воспаления и атерогенеза, в развитии ишемических повреждений миокарда и механизмах патологического ремоделирования сердца [13, 14]. Фактор Ха и тромбин являются активаторами PARs и стимулируют некоторые связанные с ними неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, тогда как ингибитор фактора Ха ривароксабан, судя по результатам ряда научных

исследований, оказывает противоположное действие. Было показано, что ривароксабан может уменьшать площадь атеросклеротических бляшек [15, 16], экспрессию провоспалительных медиаторов в миокарде [15], фиброз и патологическое ремоделирование сосудов и сердца [8, 15, 17], причем часть его положительных эффектов возникает на фоне низких, не влияющих на коагуляцию, дозировок [17] и может быть связана с изменениями активности PARs [15, 16].

Привлекают внимание сосудистые эффекты ривароксабана. В эксперименте подтверждена его способность подавлять образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [8, 18, 19] при 2-недельном наблюдении после повреждения сосуда, что может вести к улучшению вязкости крови и тканевого кровотока. Сходные данные были получены при применении ривароксабана в экспериментальной модели цирроза печени, что способствовало снижению риска развития микротромбозов, окислительного стресса, улучшению функции эндотелия [20].

Кроме того, в недавнем рандомизированном клиническом исследовании показано, что прием ривароксабана в течение года больными с неклапанной фибрилляцией предсердий способствует торможению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, замедляет увеличение фиброзной части бляшки, обеспечивает ее меньший объем по сравнению с варфарином [21]. Позитивное влияние ривароксабана на объем атеросклеротических бляшек в коронарных артериях также отчасти может способствовать его антиишемическим эффектам.

Заключение

Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–100 мг в течение 2 мес у больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса ассоциируется со снижением частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и с улучшением качества жизни больных ишемической болезнью сердца.

Благодарности

Авторы благодарят ГБУЗ НО «ГКБ № 5» за поддержку при проведении исследования.

Статья поступила 20.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталов В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
3. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic

- heart disease. *Cardiology bulletin*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
4. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lananas F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
 5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
 6. Xie C, Hang Y, Zhu J, Li C, Jiang B, Zhang Y et al. Benefit and risk of adding rivaroxaban in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2021;44(1):20–6. DOI: 10.1002/clc.23514
 7. Borst O, Münzer P, Alnaggar N, Geue S, Tegtmeier R, Rath D et al. Inhibitory mechanisms of very low-dose rivaroxaban in non-ST-elevation myocardial infarction. *Blood Advances*. 2018;2(6):715–30. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013573
 8. Karel M, Mastenbroek T, Nagy M, Coenen D, Chaouya W, Brouns A et al. PB005: Effects of Aspirin and Rivaroxaban Treatment on Murine Arterial Vessel Wall Remodelling and Thrombus Activity. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018;2(Suppl 1):PB005. [Av. at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032109/>]. DOI: 10.1002/rth2.12125
 9. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333–41. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00397-9
 10. Shore S, Smolderen KG, Kennedy KF, Jones PG, Arnold SV, Cohen DJ et al. Health Status Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction After Rehospitalization. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(6):777–84. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002883
 11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the “KVAZAR” study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):654–60. [Russian: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения в рамках исследования “КВАЗАР”. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):654–60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660
 12. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(2):6–71]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
 13. Hara T, Phuong PT, Fukuda D, Yamaguchi K, Murata C, Nishimoto S et al. Protease-Activated Receptor-2 Plays a Critical Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2018;138(16):1706–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033544
 14. Antoniak S, Rojas M, Spring D, Bullard TA, Verrier ED, Blaxall BC et al. Protease-Activated Receptor 2 Deficiency Reduces Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(11):2136–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213280
 15. Liu J, Nishida M, Inui H, Chang J, Zhu Y, Kanno K et al. Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019;26(10):915–30. DOI: 10.5551/jat.48405
 16. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):639–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023
 17. Guo X, Kolpakov MA, Hooshdaran B, Schappell W, Wang T, Eguchi S et al. Cardiac Expression of Factor X Mediates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Pressure Overload. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(1):69–83. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.10.006
 18. Mastenbroek TG, Karel MFA, Nagy M, Chayoua W, Korsten EIJ, Coenen DM et al. Vascular protective effect of aspirin and rivaroxaban upon endothelial denudation of the mouse carotid artery. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19360. DOI: 10.1038/s41598-020-76377-8
 19. Iba T, Aihara K, Yamada A, Nagayama M, Tabe Y, Ohsaka A. Rivaroxaban attenuates leukocyte adhesion in the microvasculature and thrombus formation in an experimental mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis Research*. 2014;133(2):276–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.013
 20. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila MA, Reverter JC et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):2031–44. DOI: 10.1002/hep.29084
 21. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*. 2018;206:127–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.08.007