

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В.

ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ КОРОНАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Установлено, что в популяции пациентов с фибрилляцией предсердий частота развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ишемической болезнью сердца, остается высокой. В настоящем обзоре подробно рассматриваются эпидемиологические данные, подтверждающие данную взаимосвязь, и патофизиологические механизмы, позволяющие ее объяснить. Обсуждаются способы прогнозирования и профилактики коронарных осложнений при мерцательной аритмии, включая модификацию общих факторов риска, антитромботическую терапию, а также вопросы выбора прямого перорального антикоагулянта с наиболее благоприятным влиянием на кардиальные ишемические исходы.

Ключевые слова ишемическая болезнь сердца; антикоагулянты; профилактика; инфаркт миокарда; нарушения ритма сердца.

Для цитирования Kobalava Zh. D., Lazarev P. V. Risk of Coronary Events in Atrial Fibrillation. Kardiologiia. [Russian: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В. Риск развития коронарных осложнений при фибрилляции предсердий. Кардиология.] 2020;60(1):43–52.

Автор для переписки Лазарев Павел Валерьевич. E-mail: spaceman665@gmail.com

Эмболический инсульт традиционно считается наиболее грозным осложнением фибрилляции предсердий (ФП), своевременной профилактике которого посвящено огромное количество исследований [1–3]. С данной задачей успешно справляются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), имеющие преимущество перед варфарином по безопасности, т.е. характеризующиеся более низким риском развития геморрагических осложнений, в первую очередь внутричерепных кровоизлияний [4–7]. Традиционно меньшее внимание у пациентов с ФП уделяется возможности развития других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и воздействия на них, однако недавно полученные данные демонстрируют ошибочность такого подхода. В частности, в мета-анализе по изучению причин смерти у пациентов (n=71 683), включенных в 4 ключевые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по сравнению ППОАК с варфарином и получавших эффективную антикоагулянтную терапию, установлено, что среди 6 206 (9% от общей популяции, 4,72% в год) летальных исходов большинство исходов (46%) было обусловлено заболеваниями сердца. В то же время эмболические и геморрагические осложнения приводили лишь к 5,7 и 5,6% смертей соответственно [8]. Очевидно, что профилактика коронарных событий в популяции больных с ФП требует детального изучения и обсуждения [9].

Эпидемиологические ассоциации ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание [10], в то время как ФП – наиболее часто диагностируемое хроническое нарушение ритма сердца [1]. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2% [11], а доля пациентов с мерцательной аритмией (МА) в сочетании с различными

формами сопутствующей коронарной патологии колеблется от 17 до 46,5% [12–15]. ИБС является вторым по частоте сопутствующим хроническим заболеванием у пациентов с МА, застрахованных в системе Medicare (США) [16]. По данным эпидемиологических исследований, ИБС служит одной из причин развития ФП [17]; в то же время МА также способна привести к прогрессированию коронарной патологии. Так, в проспективном когортном исследовании REGARDS (n=23 928) наличие ФП независимо ассоциировалось с почти двукратным увеличением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение 4,5-летнего наблюдения среди лиц без анамнеза ИБС (относительный риск – ОР 1,70 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,26 до 2,30) [18]. В систематическом обзоре и мета-анализе 27 эпидемиологических исследований показано, что ФП является фактором риска (ФР) развития ИМ (10 работ; ОР 1,39 при 95% ДИ от 1,05 до 1,85) и смерти от сердечно-сосудистых причин (10 работ; ОР 1,95 при 95% ДИ от 1,51 до 2,51) [19]. По данным отдельных работ и мета-анализа 30 когортных исследований с длительным периодом наблюдения (n=4 371 714), выполненного С.А. Emdin и соавт. [20], ФП является более мощным предиктором сердечно-сосудистой смерти и ИМ у женщин, чем у мужчин [18, 20, 21], хотя эта ассоциация не подтверждается в других когортах пациентов [22]. Известно, что наличие ФП также ассоциировано с увеличением вероятности внезапной сердечной смерти [23].

В объединенном многофакторном анализе данных нескольких проспективных исследований с использованием методов внутрисосудистой визуализации у пациентов (n=4 966) с ранее диагностированной коронарной патологией наличие ФП по сравнению с отсутствием указанной аритмии ассоциировалось с увеличением риска развития ИМ (3,3% против 1,5%; ОР 2,41 при 95% ДИ от 1,74 до 3,35; p<0,001) и суммарного числа ишемиче-

ских осложнений (4,4% против 2,0%; ОР 2,2 при 95% ДИ от 1,66 до 2,92; $p < 0,001$) в течение 2 лет [24].

Развитие ИМ, в свою очередь, также приводит к появлению ФП в 6,4–7,9% случаев, а частота субклинических эпизодов может быть гораздо выше и достигать 32% [25, 26]. По данным мета-анализа 43 исследований ($n=278\,854$), наличие ФП ассоциировано с повышением риска смерти при ИМ в 1,5 раза [27]. В крупном популяционном исследовании ($n=6\,384$) впервые возникшая ФП была довольно частым (10,8%) и периодически летальным осложнением ИМ с более чем двукратным увеличением риска развития инсульта и больничной смертности, а также сердечной недостаточности и кардиогенного шока [28]. Наконец, субклинический атеросклероз коронарных артерий может выявляться у 74% пациентов с ФП [29], а у лиц с повышением содержания коронарного кальция, в свою очередь, отмечается увеличение вероятности развития МА [30].

Патофизиологические механизмы и факторы риска

В качестве объяснения взаимосвязи различных форм ИБС и МА предложены механизмы взаимовлияния коронарной патологии и ФП, а также общие ФР развития обоих заболеваний. В исследовании S. Krlev и соавт. [13] показано, что у пациентов с ФП ($n=261$) чаще регистрируются стенозы в системе правой коронарной артерии, ответственной за кровоснабжение предсердий, чем в левой коронарной артерии (62% против 26% соответственно; $p=0,001$). Несмотря на потенциальную роль поражения правой коронарной и огибающей артерии, в другом ретроспективном анализе исследования с участием 3 220 пациентов с ИБС и ФП лишь у 43% больных отмечались атеросклеротические бляшки указанной локализации, причем у $\frac{2}{3}$ из этих пациентов стенозы находились на участке, следующем после отхождения предсердных ветвей [31]. В одноцентровом ретроспективном исследовании L. J. Motloch и соавт. [32] наличие ФП у пациентов с ИБС ($n=796$) ассоциировалось с тяжестью заболевания и числом пораженных коронарных сосудов, однако предположение о преимущественной локализации атеросклеротических бляшек в правой коронарной артерии также не подтвердилось.

В других работах у больных с ФП и сопутствующей ИБС отмечались меньший объем и более медленное прогрессирование атеромы, что позволяет предположить ведущую роль неатеросклеротических механизмов патогенеза ИБС [24]. Одной из возможных причин служат системные воспалительные процессы, способствующие как росту и разрыву атеросклеротических бляшек, так и возникновению ФП, при которой отмечается увеличение концентрации в сыворотке крови маркеров воспаления и цитокинов [33–35]. Повышение уровня биомаркеров воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок и 15-й фактор роста/дифференцировки) у пациентов

с ФП ассоциируется с повторными пароксизмами аритмии, ИМ и летальными исходами [36].

Другими потенциальными механизмами коронарных осложнений являются повышение активности свертывающей системы крови и микроэмболия коронарных артерий [37]. В когортном исследовании, включившем 1 776 пациентов с ИМ, лишь у 2,9% имелись признаки эмболии коронарных артерий, из которых 73% были вызваны наличием ФП [38]. Однако ввиду преимущественного развития ИМ без подъема сегмента ST в этой популяции пациентов число потенциально эмболических ИМ невелико, и роль атеротромботического процесса также может быть менее значительной [21].

Наличие ФП также ассоциировано с нарушением коронарного кровотока и снижением перфузии миокарда [39], а также с дисфункцией эндотелия [40]. Наконец, определенную роль могут играть повышение потребности миокарда в кислороде и окислительный стресс, развивающиеся вследствие тахикардии [41]. При высокой частоте сокращений желудочков нельзя исключить вероятность развития ИМ 2-го типа, который обусловлен повышением потребности миокарда в кислороде [42].

Большое число случаев сочетания ФП и ИБС может быть следствием общности ФР развития указанных состояний [9].

Возраст

В популяционном Роттердамском исследовании ($n=6\,808$) отмечено, что распространенность ФП увеличивается с 0,7% среди участников в возрасте 55–59 лет до 17,8% у лиц 85 лет и старше [43]. Аналогично частота развития ИМ у лиц старше 80 лет примерно в 4–5 раз выше, чем в возрастной группе 40–59 лет [44]. По данным Фрамингемского исследования, возраст является наиболее значимым ФР развития МА по сравнению с другими известными параметрами, это же утверждение справедливо для ИБС [45].

Роль возраста может быть обусловлена постепенным замещением кардиомиоцитов соединительной тканью, приводящим к изменениям электрических свойств тканей. Происходит изменение структуры и функции ионных каналов предсердий с уменьшением трансмембранных токов кальция и увеличением концентрации калия. Кроме того, отмечается снижение автоматизма синусового узла одновременно с генерацией импульсов клетками в области устьев легочных вен и коронарного синуса [46].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) способствует возникновению первого и повторных эпизодов ФП [1, 17], а при неконтролируемом уровне АД у больных МА увеличивается риск развития как инсультов, так и кровотечений [1, 47]. Ввиду высокой распространенности повышенного АД наличие АГ обуславливает значительное число случаев ФП и ИМ; дополнительный популяционный риск, связанный

с АГ, для этих состояний составляет 13,5 и 18% соответственно [48, 49]. Повышение АД на 5 мм рт. ст. у пациентов с ФП, получающих антигипертензивную терапию, ассоциируется с увеличением риска развития ИМ на 5% (95% ДИ от 1,00 до 1,11; $p=0,04$) [50].

Патофизиологически АГ приводит к дилатации и дисфункции предсердий, что наряду с гипертрофией левого желудочка и его диастолической дисфункцией увеличивает вероятность развития ФП [51]. Считается, что в возникновении ФП на фоне АГ также играет роль изменение электрических свойств ткани предсердий и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [52].

Ожирение

В настоящее время ожирение становится одним из главных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ФП и ИБС [53]. Дополнительный популяционный риск развития ФП, связанный с ожирением, составляет 13,5% [49], для ИМ этот показатель колеблется около 20% [48].

Вероятность развития ФП повышается по мере увеличения выраженности ожирения. [54] Увеличение индекса массы тела на 5 кг/м² сопровождается повышением частоты эпизодов ФП после кардиохирургических операций и абляции на 10–29% [55–58]. Кроме того, важным представляется увеличение количества перикардальной жировой ткани, обладающей биологической активностью [59]. К тому же у лиц с ожирением отмечено укорочение эффективного рефрактерного периода клеток левого предсердия, которое может быть еще одним фактором, предрасполагающим к развитию аритмии [60].

Другие общие факторы риска

К другим общим ФР развития ФП и ИБС относятся мужской пол [49], нарушения углеводного обмена (в первую очередь неконтролируемый сахарный диабет – СД) [48, 61] и синдром обструктивного апноэ во сне [62, 63]. Меньшую роль играет курение [48, 64], а дислипидемия, напротив, не имеет существенного значения в развитии ФП [49, 65].

Определение вероятности коронарных осложнений при фибрилляции предсердий

Особый интерес представляет выделение группы пациентов с ФП, имеющих наибольшую вероятность развития ИМ и других коронарных осложнений. У больных, получающих антикоагулянтную терапию, основными ФР смерти от сердечных причин были мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,24 при 95% ДИ от 1,13 до 1,37), более пожилой возраст (средняя разница 3,2 года при 95% ДИ от 1,6 до 4,8); анамнез сердечной недостаточности (ОШ 1,75 при 95% ДИ от 1,25 до 2,44), постоянная или персистирующая форма ФП (ОШ 1,38 при 95% ДИ от 1,25 до 1,52), СД (ОШ 1,37 при 95% ДИ от 1,11 до 1,68), а также более

низкий клиренс креатинина (–9,9 мл/мин при 95% ДИ от –11,3 до –8,4) [8]. В подгрупповом анализе исследования ROCKET-AF было подсчитано, что сердечно-сосудистая смерть чаще регистрировалась у больных с ФП и сердечной недостаточностью – СН ($n=9033$, 63,7% от всей популяции, 3,53% в год), чем среди пациентов без СН (1,75% в год): ОР 1,65 при 95% ДИ от 1,37 до 1,98; $p<0,01$ [66]. Наличие СД ($n=9033$, 40% от всей популяции) также ассоциировалось с повышением вероятности данного события (3,24% в год против 2,63% в год; ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,16 до 1,57; $p=0,0001$), как, впрочем, и ИМ (1,35% в год против 0,75% в год; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,31 до 2,20; $p<0,0001$) [67].

На основе данных проспективного когортного наблюдения ($n=1019$) была разработана специальная шкала 2МАСЕ для оценки вероятности тяжелых ССО у пациентов с ФП, включая риск развития ИМ, реваскуляризации коронарных артерий и смерти. Шкала включает такие показатели, как наличие метаболического синдрома (2 балла), возраст ≥ 75 лет (1 балл), наличие в анамнезе ИМ или реваскуляризации миокарда (1 балл), застойной СН при фракции выброса левого желудочка $<40\%$ (1 балл), тромбоэмболических осложнений (1 балл). При валидации этой шкалы на отдельной когорте пациентов с ФП, получавших эффективную антикоагулянтную терапию, была подтверждена ее хорошая дискриминационная способность: среди пациентов с оценкой ≥ 3 баллов по шкале 2МАСЕ риск развития тяжелого ССО возрастал почти в 4 раза по сравнению с таковым при меньшей балльной оценке (ОР 3,92 при 95% ДИ от 2,41 до 6,40; $p<0,001$) [68]. В последующих попытках использования шкалы 2МАСЕ на других популяциях ($n=2630$) ее прогностическая способность была подтверждена: у пациентов, имевших оценку ≥ 3 балла, риск неэмболических тромботических осложнений был в 2,4–3,5 раза выше, чем у больных с меньшей суммой баллов [69].

Роль добавления антиагрегантной терапии при фибрилляции предсердий и стабильной ИБС

Крупные РКИ, посвященные антитромботической терапии исключительно у больных с ФП и стабильной ИБС, не проводились [70]. По данным наблюдательного исследования OLTAT ($n=606$, средний возраст 73,4 года), сравнивавшего пациентов с ФП и ИБС, которые получали монотерапию антикоагулянтом, и больных, принимавших антитромбоцитарный препарат в комбинации с антикоагулянтом, добавление антиагрегантов ассоциировалось с увеличением частоты клинически значимых кровотечений (28,3% против 18,5%; ОР 1,8 при 95% ДИ от 1,2 до 2,8; $p=0,005$) и общей смертности (29,5% против 20,8%; ОР 1,4 при 95% ДИ от 1,0 до 2,2; $p=0,049$) при схожей суммарной частоте ишемических осложнений (30,9% против 26,8%; ОР 1,1 при 95% ДИ от 0,8 до 1,5; $p=0,58$) [71].

Среди пациентов с ФП и хронической ИБС, перенесших ИМ или чрескожное коронарное вмешательство более чем за 12 мес до включения в крупный Датский регистр ($n=8700$, средний период наблюдения 3,3 года), риск развития ИМ, коронарной смерти и эмболических осложнений был сопоставим у пациентов, получавших монотерапию ППОАК (14% больных), ППОАК + ацетилсалициловой кислотой – АСК (26% больных) и ППОАК + клопидогрелом (ОР 1,12 при 95% ДИ от 0,94 до 1,34 и ОР 1,53 при 95% ДИ от 0,93 до 2,52 соответственно), в то время как риск кровотечений при добавлении АСК и ингибитора рецепторов P2Y₁₂ к ППОАК возрастал на 50% (ОР 1,50; 95% ДИ от 1,23 до 1,82) и 84% (ОР 1,85; 95% ДИ от 1,11 до 3,06) соответственно [72].

При анализе данных 4-летнего наблюдения 2347 пациентов с МА и стабильной ИБС в рамках регистра REACH у больных, получавших ППОАК в комбинации с антиагрегантом, суммарная частота смерти от ССО, развития ИМ и инсульта была статистически незначимо меньше (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,64 до 1,14; $p=0,27$), чем у получавших монотерапию варфарином, при пограничном увеличении риска кровотечений (ОР 1,87 при 95% ДИ от 0,99 до 3,50; $p=0,051$) [73].

Результаты перечисленных исследований легли в основу современных представлений, согласно которым у пациентов с ФП и стабильной ИБС в большинстве случаев в качестве антитромботической терапии достаточно применения ППОАК без антитромбоцитарных средств, дополнительное назначение которых может сопровождаться увеличением риска кровотечений в отсутствие выраженного усиления эффективности [74].

Результаты проведенного в Японии многоцентрового проспективного открытого РКИ AFIRE с периодом наблюдения около 2 лет среди 2236 больных с ФП и верифицированным при ангиографии диагнозом ИБС, в котором сравнивали монотерапию ривароксабаном (в дозе 15 мг, применяемой в азиатских странах) и двухкомпонентную терапию с добавлением антитромбоцитарного средства (АСК или ингибитор рецепторов P2Y₁₂), позволяют подтвердить показатели эффективности и безопасности ривароксабана в этой популяции больных, чего однако не было сделано для других ППОАК: в группе монотерапии антикоагулянтом отмечалась не только меньшая частота больших кровотечений (1,62% в год против 2,76% в год; $p=0,01$), но и ишемических (смерть, системные эмболии, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, требовавшая реваскуляризации) событий (4,14% в год против 5,75% в год; $p<0,001$ для сравнения «не хуже» и $p=0,02$ для сравнения «лучше»), а также смерти от любых причин (1,85% в год против 3,37% в год; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,39 до 0,89) по сравнению с комбинированной терапией ривароксабаном и антиагрегантом [75].

Влияние прямых пероральных антикоагулянтов на риск развития ИМ

В связи с высокой частотой развития коронарных осложнений при ФП и установленной тесной эпидемиологической и патофизиологической связью между МА и различными клиническими формами ИБС при назначении антикоагулянта с целью профилактики тромбоэмболических осложнений следует по возможности отдавать предпочтение препаратам, снижающим риск развития ССО, в том числе способствующим уменьшению вероятности развития ИМ. Ранее было показано, что применение варфарина может сопровождаться снижением риска развития ИМ у пациентов с ФП (мета-анализ 8 РКИ, $n=10\,000$) без ИБС, поскольку его применение характеризуется статистически незначимым уменьшением частоты развития коронарных осложнений (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,47 до 1,01; $p=0,058$) [76]. Несмотря на невозможность прямого сопоставления различных ППОАК, имеющиеся данные позволяют сделать некоторые предположения о сравнительной эффективности и безопасности отдельных представителей данной группы.

Результаты РКИ

Одним из важных условий назначения конкретного лекарственного средства является соответствие отдельного пациента критериям включения, а также характеристикам популяции РКИ, на основании которого препарат был разрешен к применению. Таким образом, необходимо определиться, какой антикоагулянт был наиболее изучен в популяции больных с ФП и ИБС, а также провести анализ гетерогенности результатов исследования для подгрупп, выделенных в соответствии с наличием сопутствующей коронарной патологии.

В открытом РКИ по изучению двух доз дабигатрана по сравнению с варфарином (RE-LY, $n=18\,113$) 3005 (16,6%) участников на момент включения в исследование перенесли ИМ [4]. Основные результаты исследования RE-LY были однородны у пациентов с коронарным анамнезом ($n=5\,650$, включая стенокардию напряжения) и без него ($p=0,45$ для взаимодействия для первичной конечной точки): частота развития ишемических инсультов и системных эмболий у таких больных, принимавших дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки, дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки и варфарин, составила 1,55; 1,46 и 1,93% соответственно. Среди других участников тромбоэмболические осложнения регистрировались у 1,53; 0,95 и 1,61% соответственно. Гетерогенности по остальным конечным точкам также не отмечалось [77].

В исследовании ARISTOTLE ($n=18\,201$), сравнивавшем апиксабан с варфарином, лишь 2585 (14,2%) включенных больных перенесли ИМ, 6639 (36,5%) страдали ИБС [6]. Частота развития инсульта и системных эмболий среди участников с коронарной патологией составила 1,47% в случае приема апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки и 1,55% при при-

менении варфарина. У больных без ИБС такие исходы регистрировались в 1,15 и 1,63% случаев соответственно [78].

Наконец, в двойное слепое РКИ ROCKET-AF ($n=14\,264$) по оценке эффективности ривароксабана были включены 2 468 (17,3%) пациентов с анамнезом ИМ, наличие которого не влияло на полученные результаты в отношении первичной конечной точки (инсульт и системные эмболии, $p=0,805$ для взаимодействия). Среди коронарных больных с ФП эти события регистрировались у 4,18% на фоне приема ривароксабана 20 мг и у 4,56%, получавших варфарин. Соответствующая частота в отсутствие перенесенного ИМ составила 3,72 и 4,26% [5]. Эти результаты были в дальнейшем подтверждены в специально запланированном анализе с включением больных, принимавших препараты согласно назначениям ($p=0,2522$ для взаимодействия) [79]. Таким образом, в исследовании ROCKET-AF доля включенных пациентов, имевших анамнез ИМ, была немного больше, чем в аналогичных работах по изучению дабигатрана и апиксабана. К тому же в РКИ ривароксабана группы больных с сопутствующей патологией, являющейся ФР развития коронарных осложнений, также были самыми многочисленными: так, пациенты с СН в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE составили 63, 32 и 35% от общей популяции соответственно; регистрировались аналогичные пропорции больных с анамнезом церебральных ишемических осложнений (55, 20 и 19% соответственно), СД (40, 23 и 25% соответственно), а также лиц старше 75 лет (44, 40 и 31% соответственно) [4–6]. Таким образом, можно говорить о том, что ривароксабан в РКИ изучался у пациентов из группы более высокого коронарного риска по сравнению с другими ППОАК.

Разумеется, не меньшее значение имеет и влияние препаратов на вероятность развития ишемических осложнений, особенно риск развития ИМ, который регистрировался в перечисленных РКИ в качестве вторичной конечной точки. В исследовании RE-LY были получены немного тревожные данные на этот счет: частота развития ИМ составила 0,53% в год в группе варфарина и была выше у пациентов, получавших обе дозы дабигатрана (во втором случае различия были статистически значимыми): 0,72% в год в группе 110 мг (ОР 1,35 при 95% ДИ от 0,98 до 1,87; $p=0,07$) и 0,74% в год в группе 150 мг (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,00 до 1,91; $p=0,048$) [4]. Лишь при повторном анализе данных с учетом клинически бессимптомных ИМ различия между группами стали статистически незначимыми, однако тенденция к повышению риска на фоне приема дабигатрана сохранилась: частота развития всех ИМ у пациентов, получавших варфарин, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и дабигатран 150 мг 2 раза в сутки составила 0,64; 0,82 ($p=0,09$) и 0,81% в год ($p=0,12$) соответственно [77].

В исследовании ARISTOTLE развитие ИМ было отмечено у 90 пациентов в группе апиксабана и у 102 в группе вар-

фарина (0,53 и 0,61% в год соответственно; ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,66 до 1,17; $p=0,37$), хотя преимущество апиксабана в данном отношении было статистически незначимым [6].

В группе ривароксабана в исследовании ROCKET-AF частота развития ИМ была ниже, чем в группе варфарина, на фоне терапии (0,9% в год против 1,1% в год соответственно; ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,63 до 1,06; $p=0,12$), однако указанные различия также не достигли статистической значимости. При анализе подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от наличия коронарных осложнений в анамнезе, эффект ривароксабана был в целом однородным ($p=0,2626$ для взаимодействия), причем у больных, перенесших ИМ, данный препарат достоверно снижал последующую частоту развития аналогичных исходов (1,42% в год против 2,35% в год соответственно; ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,37 до 0,99). Среди пациентов, получавших назначенное при рандомизации лечение, ривароксабан также способствовал уменьшению суммарной частоты развития ССО (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, нестабильная стенокардия): ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,73 до 1,00; $p=0,05$ [79].

Результаты мета-анализов

Полученные в РКИ данные о риске развития ИМ на фоне применения отдельных препаратов были подвергнуты дополнительной проверке в ряде мета-анализов, каждый из которых объединил в себе большое количество исследований ППОАК в разных популяциях пациентов. В частности, в одной из первых работ такого рода, включившей 7 РКИ (30 514 пациентов, преимущественно участники исследования RE-LY) по изучению роли дабигатрана в предотвращении тромбоэмболических осложнений при ФП, а также лечении и профилактике венозных тромбоэмболий (ВТЭ), терапия данным препаратом была ассоциирована с увеличением риска развития ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с группами контроля (ОР 1,33 при 95% ДИ от 1,03 до 1,71; $p=0,05$), причем эта закономерность сохранялась при исключении из анализа результатов краткосрочных исследований ($p=0,03$), а также учете пересмотренных данных исследования RE-LY ($p=0,05$) [80].

В более позднем мета-анализе J. Douxfils и соавт. [81] (12 РКИ, 40 195 пациентов) применение дабигатрана сопровождалось увеличением риска развития ИМ (ОШ 1,34 при 95% ДИ от 1,08 до 1,65; $p=0,007$), а в сравнении с варфарином вероятность развития указанного события была еще выше (ОШ 1,41 при 95% ДИ от 1,11 до 1,80; $p=0,005$). Несмотря на то что приведенные результаты были получены в основном для дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки, нет данных, позволяющих утверждать, что терапия низкой дозой дабигатрана является более безопасной и приводит к уменьшению вероятности развития ИМ [81].

В мета-анализе 9 РКИ ривароксабана, включившем 53 827 пациентов, имевших разные показания (ВТЭ, ФП,

ОКС) к антикоагулянтной терапии, лечение этим препаратом характеризовалось значительным снижением риска развития ИМ по сравнению с контрольными группами, получавшими терапию варфарином, эноксапарином или плацебо (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,72 до 0,94; $p=0,004$). К тому же назначение ривароксабана сопровождалось уменьшением вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,97; $p=0,02$) [82].

В похожей работе (12 исследований; $n=54\,054$), посвященной другому ингибитору X фактора, апиксабан и препараты сравнения (варфарин, эноксапарин, АСК, плацебо) существенно не различались по влиянию на частоту развития ИМ (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,77 до 1,05; $p=0,17$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,72 до 1,06; $p=0,18$) [83].

Общими ограничениями представленных мета-анализов являются включение исследований II фазы и работ, выполненных с участием пациентов с низким риском развития ССО, отсутствие сведений о времени наступления изучаемых исходов и доступа к исходным данным отдельных пациентов, невозможность разграничения между ОКС и ИМ в ряде работ, а также запланированного изучения этих конечных точек и конкретных определений, позволяющих верифицировать их наступление в части исследований.

В других мета-анализах были предприняты попытки сравнения влияния ППОАК на коронарные исходы между собой. Наиболее резонансной и крупной из них стала работа К.-Н. Мак и соавт. ($n=138\,948$), опубликованная в 2012 г. и включившая все завершённые на тот момент исследования препаратов ППОАК. Апиксабан характеризовался незначительным уменьшением риска развития ИМ/ОКС (7 исследований; ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,82 до 1,07; $p=0,333$). Ривароксабан значительно снижал вероятность развития подобных событий (7 исследований; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89; $p<0,001$), а прямые ингибиторы тромбина дабигатран (9 исследований; ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,04 до 1,63; $p=0,021$) и ранее применявшийся ксимелагатран (6 исследований; ОР 1,65 при 95% ДИ от 0,56 до 4,87; $p=0,368$) ассоциировались с повышением риска развития осложнений ИБС [84].

По результатам более позднего мета-анализа (27 РКИ, $n=132\,445$), апиксабан недостоверно снижал риск развития ОКС (9 исследований; ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,78 до 1,03), ривароксабан значительно уменьшал его (9 исследований; ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,72 до 0,93), а применение дабигатрана сопровождалось увеличением вероятности коронарных осложнений как по сравнению с контрольными группами (9 исследований; ОР 1,45 при 95% ДИ от 1,14 до 1,86), так и при непрямом сопоставлении с ингибиторами X фактора (апиксабан: ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,42 до 0,84; ривароксабан: ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,37 до 0,72) в исследова-

ниях, в которых группы контроля получали сходную терапию [85]. Наконец, в сетевом мета-анализе А. Tornøes и соавт. [86], ограниченном включением 12 РКИ по сравнению терапии ППОАК с варфарином в разных группах пациентов ($n=100\,524$), наиболее безопасным препаратом в отношении развития ИМ был ривароксабан (уменьшение риска по сравнению с дабигатраном на 44%; ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,38 до 0,82), хотя другие препараты также имели преимущество перед дабигатраном: снижение риска составило 41% для апиксабана (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,40 до 0,88) и 34% для антагонистов витамина К (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,49 до 0,87) [86].

Необходимо отметить ограничения представленных мета-анализов, к которым относятся, в первую очередь, различия между популяциями пациентов, дизайнами (в частности, дозы ППОАК) и продолжительностью наблюдения, отсутствие информации о результатах лечения отдельных пациентов, а также несогласованность критериев исходов между включенными исследованиями и отсутствие необходимых данных в части из них. Вместе с тем общая однородность полученных результатов указывает на вероятность благоприятного влияния ривароксабана на прогноз у пациентов с ФП в отношении коронарных осложнений.

Применение ППОАК в других группах пациентов с ИБС

Определенную роль при выборе ППОАК может играть спектр дополнительных показаний и состояний, при которых конкретный препарат разрешен к применению, в том числе различные клинические формы ИБС. В этом смысле ривароксабан обладает явным преимуществом перед другими представителями класса. К примеру, именно этот ингибитор X фактора был первым среди ППОАК изучен в составе двухкомпонентной терапии в популяции больных с ФП, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. Назначение таким пациентам ($n=2124$) ривароксабана в дозе 15 мг (10 мг при сниженной функции почек) в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ по сравнению со стандартной трехкомпонентной терапией (АСК, ингибитор рецепторов P2Y₁₂, варфарин) привело к снижению риска клинически значимых кровотечений с 26,7 до 16,8% (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,46; $p<0,001$) в отсутствие различий по частоте развития ишемических осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт; 6,5% против 6% соответственно; ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,69 до 1,68; $p=0,75$) на протяжении 12 мес [87].

Ривароксабан – единственный из ППОАК, изучение которого в контексте ОКС вне зависимости от наличия ФП завершилось успешно. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 при назначении пациентам ($n=15\,526$) ривароксабана по 2,5 мг 2 раза

в сутки или по 5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии отмечалось снижение частоты развития ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) с 10,7 до 8,9% в течение 13 мес (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,96; $p=0,008$) [88]. Лучшие показатели эффективности (снижение общей смертности с 4,5 до 2,9% по сравнению с таковой в группе плацебо; $p=0,02$) и безопасности (снижение частоты фатальных кровотечений с 0,4 до 0,1%; $p=0,04$) продемонстрировала меньшая доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), которая согласно действующим международным рекомендациям может быть назначена пациентам с синусовым ритмом и недавно перенесенным ОКС (класс доказательств Ib, уровень B) при условии низкого риска геморрагических осложнений [89].

Наконец, при добавлении ривароксабана в этой же дозе к АСК (100 мг/сут) в рамках крупного двойного слепого РКИ COMPASS у пациентов с верифицированным диагнозом стабильной ИБС без ФП ($n=24\,824$) отмечалось снижение суммарной частоты развития ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с таковой в группе плацебо (4% против 6% соответственно; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,86; $p<0,001$), а также общей смертности (3% против 4% соответственно; ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,65 до 0,90; $p=0,0012$) при менее выраженном увеличении числа крупных кровотечений (3% против 2% соответственно; ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,37 до 2,03; $p<0,001$) [90].

Попытки применения других доступных в Российской Федерации ППОАК при ОКС у пациентов с синусовым ритмом не привели к улучшению исходов. В двойном слепом исследовании II фазы RE-DEEM у пациентов ($n=1861$), недавно перенесших ОКС и получавших различные дозы дабигатрана (от 50 до 150 мг 2 раза в сутки), отменено дозозависимое увеличение вероятности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений с повышением риска в 3,92 раза для дозы 110 мг 2 раза в сутки (95% ДИ от 1,72 до 8,95) и в 4,27 раза для дозы 150 мг/сут (95% ДИ от 1,86 до 9,81) по сравнению с плацебо [91]. Назначение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки этой группе пациентов ($n=7392$) в более крупном двойном слепом РКИ было ассоциировано с увеличением частоты крупных кровотечений с 0,5 до 1,3% по сравнению с плацебо (ОР 2,59 при 95% ДИ от 1,50 до 4,46; $p=0,001$), включая фатальные и внутричерепные кровоизлияния, и не сопровождалось снижением вероятности развития

ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт; 7,5% против 7,9% соответственно; ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,80 до 1,11; $p=0,51$), что послужило причиной досрочного прекращения исследования [92].

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о наличии неоднородности влияния различных ППОАК на коронарные исходы, несмотря на принадлежность этих препаратов к одной группе. Относительные преимущества ривароксабана по сравнению с другими представителями класса были показаны и в наблюдательных исследованиях. Так, согласно результатам недавнего анализа Датских регистров, среди 31739 пациентов с ФП риск развития ИМ в течение 1 года был ниже у больных, получавших ППОАК, по сравнению с варфарином (1,6% при 95% ДИ от 1,3 до 1,8%) и составил 1,2% для принимавших апиксабан (95% ДИ от 0,9 до 1,4%) и дабигатран (при 95% ДИ от 1,0 до 1,5%), а наименьшая вероятность развития коронарного осложнения отмечалась на фоне приема ривароксабана (1,1% при 95% ДИ от 0,8 до 1,3%) [93].

Заключение

Таким образом, между фибрилляцией предсердий и различными формами ишемической болезни сердца существует прочная эпидемиологическая взаимосвязь, обусловленная взаимовлиянием этих заболеваний, а также общими факторами риска. Коронарные осложнения являются одной из главных причин летальных исходов у пациентов с мерцательной аритмией. Дополнительная терапия антиагрегантами в отсутствие анамнеза острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий не приводит к снижению риска развития ишемических осложнений у больных, получающих эффективное лечение с применением пероральных антикоагулянтов. Данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, позволяющих провести не прямое сравнение отдельных препаратов, могут склонить чашу весов в пользу ривароксабана при выборе прямого перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих высокую вероятность развития инфаркта миокарда.

Статья публикуется при поддержке Компании Байер.
PP-XAR-RU-0224-1

Статья поступила 20.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L 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. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fi-

- brillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
8. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
9. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure - A cause for concern. *International Journal of Cardiology*. 2019;287:162–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.123
10. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
11. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*. 2014;114(9):1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
12. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *EP Europace*. 2014;16(3):308–19. DOI: 10.1093/europace/eut373
13. Krale V, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PloS One*. 2011;6(9):e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964
14. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16(1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
15. Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Advances in Medical Sciences*. 2017;63(1):30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041
17. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
18. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakaï NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):107–14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
19. He W, Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3360. DOI: 10.1038/s41598-017-03653-5
20. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. DOI: 10.1136/bmj.h7013
21. Soliman EZ, Lopez F, O’Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang Z-M et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015;131(21):1843–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145
22. Chao T-F, Huang Y-C, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 or 1: A nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1941–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.003
23. Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Narayanan K, Chugh H et al. The Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(3):221–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.006
24. Bayturan O, Puri R, Tuzcu EM, Shao M, Wolski K, Schoenhagen P et al. Atrial fibrillation, progression of coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(4):373–81. DOI: 10.1177/2047487316679265
25. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience. This study was funded by grants from Genentech, South San Francisco, California; Bayer Corporation, New York, New York; CIBA-Corning, Medfield, Massachusetts; ICI Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware; and Sanofi Pharmaceuticals, Paris, France. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406–13. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00194-0
26. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, Olsen NT, Diken U, Johansen A et al. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: A CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):342–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.090
27. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F et al. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661
28. Kundu A, O’Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(8):1213–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012
29. Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, Alchalabi S, Graviss EA, Nabi F et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(8):1219–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.041
30. O’Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR et al. Coronary Artery Calcium Progression and Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(12):e003786. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003786
31. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2000;72(2):133–6. PMID: 10646954
32. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial

- fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017;58(3):204–12. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.001
33. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
34. da Silva RMFL. Influence of Inflammation and Atherosclerosis in Atrial Fibrillation. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(1):2. DOI: 10.1007/s11883-017-0639-0
35. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
36. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, Alexander JH, Gersh B, Granger CB et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102(7):508–17. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308887
37. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):852–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.046
38. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015;132(4):241–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134
39. Luo C, Wang L, Feng C, Zhang W, Huang Z, Hao Y et al. Predictive value of coronary blood flow for future cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2):545–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.102
40. Wong CX, Lim HS, Schultz CD, Sanders P, Worthley MI, Willoughby SR. Assessment of endothelial function in atrial fibrillation: utility of peripheral arterial tonometry: Endothelial function in atrial fibrillation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(2):141–4. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05647.x
41. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European Heart Journal*. 2009;30(11):1411–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp046
42. Sandoval Y, Smith SW, Thorsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2079–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
43. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHCh et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825
44. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
45. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):154–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
46. Dun W, Boyden PA. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;25(1):9–18. DOI: 10.1007/s10840-008-9358-3
47. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Otsuka T et al. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a sub-analysis of the J-RHYTHM Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9):e004075. DOI: 10.1161/JAHA.116.004075
48. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
49. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
50. Vemulapalli S, Inohara T, Kim S, Thomas L, Piccini JP, Patel MR et al. Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation (From the ORBIT-AF Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(10):1628–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.010
51. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF et al. Left Atrial Volume Combined With Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients With a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2010;55(5):1150–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137760
52. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308–28. DOI: 10.1093/eurpace/eur002
53. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284–91. DOI: 10.1001/jama.2016.6458
54. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):620–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001244
55. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(3):139–52. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004
56. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2319–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.029
57. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90–100. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043
58. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current Obesity Reports*. 2016;5(4):424–34. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6
59. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(17):1745–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.045
60. Munger TM, Dong Y-X, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA et al. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated With Obesity in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):851–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.042
61. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012;98(2):133–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300503
62. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000421. DOI: 10.1161/JAHA.113.000421
63. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;122(4):352–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
64. Zhu W, Yuan P, Shen Y, Wan R, Hong K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective

- studies. *International Journal of Cardiology*. 2016;218:259–66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.013
65. Mourtzinis G, Kahan T, Bengtsson Boström K, Schiöler L, Cedstrand Walin L, Hjerpe P et al. Relation Between Lipid Profile and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Systemic Hypertension (From the Swedish Primary Care Cardiovascular Database [SPCCD]). *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(1):102–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.024
66. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCK-ET AF. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6(4):740–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
67. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*. 2015;170(4):675–682. e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
68. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Internal and Emergency Medicine*. 2016;11(2):199–204. DOI: 10.1007/s11739-015-1326-1
69. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Esteve-Pastor MA, Raña-Míguez P, Anguita M, Muñoz J et al. Usefulness of the 2MACE Score to Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(12):2176–81. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.09.003
70. Andrade JG, Deyell MW, Wong GC, Macle L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease Demystified. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(11):1426–36. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.08.028
71. Fischer Q, Georges JL, Le Feuvre C, Sharma A, Hammoudi N, Berman E et al. Optimal long-term antithrombotic treatment of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: “OLTAT registry”. *International Journal of Cardiology*. 2018;264:64–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.018
72. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelson AP et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2014;129(15):1577–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
73. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events: VKA and APT in patients with stable CAD and AF. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):932–9. DOI: 10.1002/clc.22750
74. 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*. 2019;ehz425. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
75. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(12):1103–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1904143
76. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;3:CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2
77. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970
78. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *International Journal of Cardiology*. 2013;170(2):215–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062
79. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(4):233–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz428
80. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(5):397–402. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1666
81. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster J et al. Dabigatran Exelate and Risk of Myocardial Infarction, Other Cardiovascular Events, Major Bleeding, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000515. DOI: 10.1161/JAHA.113.000515
82. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
83. Tornøys A, Vorobcsuk A, Kupó P, Aradi D, Kehl D, Komócsi A. Apixaban and risk of myocardial infarction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;40(1):1–11. DOI: 10.1007/s11239-014-1096-z
84. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
85. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison: Coronary risks with new oral anticoagulants. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
86. Tornøys A, Kehl D, D’Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
87. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
88. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
89. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
90. 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
91. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz113
92. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
93. Lee CJ-Y, Gerds TA, Carlson N, Bonde AN, Gislason GH, Lamberts M et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):17–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.036