

© О.Л. БОКЕРИЯ, Ф.С. ГАФУРОВ, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.125.2:616.12-005.4]:615.22

DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.6

АСПЕКТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Тип статьи: обзорная статья

О.Л. Бокерия, Ф.С. Гафуров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр.;

Гафуров Фуркатджон Собирджонович, аспирант, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: furik_med@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, тогда как фибрилляция предсердий – самым частым нарушением ритма сердца. Эти патологии имеют общие факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение. Более того, воспаление играет немалую роль в развитии обеих заболеваний. Частота ишемической болезни сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий составляет от 17 до 46,5%, в то время как распространенность фибрилляции предсердий среди больных ишемической болезнью сердца низка и оценивается всего лишь в 0,2–5%. Фибрилляция предсердий – хорошо известный фактор неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда, она связана со значительным увеличением общей летальности.

Нарушения ритма сердца не являются редкостью после операций на сердце и возникают примерно у 30–40% больных после аортокоронарного шунтирования. Предполагается, что в 5–15% случаев фибрилляции предсердий когда-либо потребуется стентирование коронарных артерий и, соответственно, тройная терапия аспирином, клопидогрелом или тикагрелором и пероральным антикоагулянтом. Это требует очень тщательного рассмотрения сбалансированной антитромботической терапии, принимая во внимание высокий риск кровотечения, риск развития инсульта и тромбоза стента с последующим острым коронарным синдромом. Совместное назначение пероральных антикоагулянтов с антиагрегантами, а в частности тройной терапии, значительно повышает абсолютный риск серьезного кровотечения. Кроме того, тяжелое кровотечение связано с пятикратным увеличением риска неблагоприятного исхода после острого коронарного синдрома. Наличие фибрилляции предсердий с ишемической болезнью сердца ухудшает прогноз даже у пациентов, проходящих тщательное лечение.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; фибрилляция предсердий; профилактика; анти-тромботическая терапия.

ASPECTS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY DISEASE

O.L. Bockeria, F.S. Gafurov

Bakoulev National Medical and Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Olga L. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Chief Researcher;

Furkatdzon S. Gafurov, Postgraduate, Cardiovascular Surgeon, E-mail: furik_med@mail.ru

Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease, while atrial fibrillation (AF) is the most frequent type of cardiac arrhythmia. These pathologies possess common risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, sleep apnea, obesity and smoking. Moreover, inflammation is essential for the development of both diseases. The prevalence of CAD in patients with AF ranges from 17 to 46.5%, while the preva-

lence of AF in patients with CAD is relatively low and is estimated to be only 0.2–5%. AF is a known factor of unfavorable short-term and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) and is associated with a significant increase in overall mortality.

Cardiac arrhythmias are not infrequent after cardiac surgery and occur in approximately 30–40% of patients undergoing coronary artery bypass surgery. It is estimated that 5–15% of patients with AF will ever require percutaneous coronary intervention and, subsequently, triple antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel or ticagrelor and oral anticoagulant. This demands a very careful consideration of balanced antithrombotic therapy, taking into account the high risk of bleeding, the risk of stroke and stent thrombosis with subsequent acute coronary syndrome. The concomitant administration of oral anticoagulants with antiplatelet drugs, and, particularly, the triple therapy, significantly increases the absolute risk of serious bleeding. In addition, heavy bleeding is associated with a five-fold increase in the risk of an adverse outcome after acute coronary syndrome. The co-presence of AF and CAD worsens the prognosis even in patients undergoing thorough treatment.

Keywords: coronary artery disease; atrial fibrillation; prevention; antithrombotic therapy.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием [1], тогда как фибрилляция предсердий (ФП) – самым частым нарушением ритма сердца [2]. Частота развития стенокардии у женщин возрастает с 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет. У мужчин стенокардия наблюдается в 4–7% случаев в возрасте 45–64 лет и в 12–14% случаев в возрасте 65–84 лет [3]. В 2013 г. ИБС была главной причиной смерти во всем мире. Смертность от ИБС увеличилась с 5,74 млн человек (12% населения мира) в 1990 г. до 8,14 млн человек (16,8%) в 2013 г. [4].

Распространенность фибрилляции предсердий составляет в целом 2% и увеличивается с возрастом: 0,14% среди лиц моложе 50 лет, 4% в возрасте от 60 до 70 лет, 14% у людей старше 80 лет [2, 5]. ИБС и ФП имеют общие факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение. Более того, воспаление играет немалую роль в развитии обоих заболеваний [6].

Частота развития ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [7]. В крупных исследованиях ROCKET-AF [8] и RELY [9] ИБС выявлялась у 17% больных с ФП. В работе, проведенной I.C. Van Gelder et al., у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий распространенность ИБС составила 18% [10]. В исследовании, выполненном S. Kraleev et al., у 13% пациентов с ФП, подвергшихся коронарографии, диагностированы гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, а частота постоянной формы аритмии была практически идентичной в обеих группах – с ИБС и без нее (30 и 27% соответственно) [11]. В свою очередь, частота сопутствующей ФП среди больных ИБС составляет всего лишь в 0,2–5% [12].

Фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда как сопутствующие события

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является установленным фактором риска развития ФП, которая возникает у 6–21% пациентов этой категории [13]. У одного из десяти больных с ОИМ в анамнезе уже имеется ФП. Более того, у одного из четырех пациентов после перенесенного ОИМ развивается ФП. В исследовании 2460 больных с инфарктом миокарда в анамнезе показано, что поражение предсердных ветвей является фактором риска развития ФП независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия, времени реперфузии или коронарного кровотока по шкале TIMI после вмешательства [14].

Фибрилляция предсердий – фактор неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с ОИМ. Она также способствует значительному увеличению общей смертности. У больных с ОИМ и сопутствующей ФП в анамнезе показатели летальности выше, чем у пациентов без аритмии. Половина впервые зарегистрированных случаев наджелудочковых аритмий развивается в течение 1 мес после перенесенного острого коронарного синдрома. Риск, связанный с ФП, варьирует – например, риск смерти в случае аритмии, возникшей в течение 30 сут после перенесенного ОИМ, в 2 раза выше по сравнению со случаями без ФП.

В крупном исследовании с участием более 6000 больных с ОИМ доказано, что впервые развившаяся ФП является частым и летальным осложнением инфаркта миокарда. Также отмечено, что данная аритмия связана с более высоким риском смерти в стационаре и повтор-

ными госпитализациями в течение 30 сут. Более того, во время госпитализации у пациентов с ОИМ и ФП в 2 раза увеличивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения [15]. Эти результаты соответствуют данным исследования GRACE, в котором показано, что у больных с острым коронарным синдромом и впервые развившейся ФП риск смерти во время госпитализации повышается в 3 раза по сравнению с теми, у кого нет аритмии [16]. Кроме того, эти пациенты почти в 2 раза чаще имели осложнения в виде сердечной недостаточности и более чем в 3 раза чаще – в виде кардиогенного шока [15]. В крупном одноцентровом исследовании при сравнении результатов течения различных типов ФП среди 2980 больных ОИМ только при постоянной и впервые развившейся форме отмечена значительно более высокая краткосрочная и долгосрочная летальность по сравнению со случаями без аритмии. У пациентов с документированной пароксизмальной формой ФП наблюдалась самая низкая 30-дневная летальность (7,3%) среди подгрупп с аритмией, аналогичная группе без ФП (5,2%). Показатели 10-летней летальности оказались высокими и достоверно не различались между подгруппами [17].

В отдельных случаях у больных с ФП отмечалось развитие тромбоэмболического ОИМ [18]. Данная аритмия ассоциируется с признаками системного воспаления, которое может способствовать протромботическому состоянию и в конечном итоге ОИМ [19]. Системное воспаление может зависеть от аритмии как таковой или от наличия сопутствующих классических факторов риска атеросклероза, которые обычно также связаны с ФП. Кроме того, существует и другой механизм развития ОИМ при ФП. Например, эпизоды подобной аритмии с высокой частотой сокращения желудочков могут приводить к ОИМ II типа, который характеризуется дисбалансом между потребностью в кислороде и кровоснабжением миокарда и обычно не проявляется подъемом сегмента *ST* [20]. В крупном рандомизированном исследовании ROCKET-AF ОИМ развился у 101 пациента в группе терапии ривароксабаном и у 126 – в группе терапии варфарином (0,9 и 1,1% в год соответственно) [8]. В исследовании RE-LY сообщалось о более низкой частоте развития инфаркта миокарда: 0,53% в год при приеме варфарина, 0,72% в год при приеме дабигатрана по 110 мг (2 раза в день)

и 0,74% в год при приеме дабигатрана по 150 мг (2 раза в день) [9].

Фибрилляция предсердий после аортокоронарного шунтирования

Нарушения ритма сердца не являются редкостью после операций на сердце и возникают примерно у 20–40% пациентов после аортокоронарного шунтирования [21]. Послеоперационная ФП обычно развивается через 2–4 сут после хирургического вмешательства. Такая аритмия может быть опасной для жизни, особенно у пожилых людей и пациентов с дисфункцией левого желудочка. Послеоперационная ФП также связана с повышенным риском развития тромбоэмболических событий, инсультов и более длительным пребыванием в стационаре. В одном из исследований показано, что средняя продолжительность госпитализации после операции у пациентов с ФП составила $15,3 \pm 28,6$ сут по сравнению с $9,3 \pm 19,6$ сут у больных без аритмии [22].

Ангиографические результаты у пациентов с фибрилляцией предсердий

Пациенты с ФП могут отмечать боль в груди, которая иногда сопровождается преходящими изменениями сегмента *ST* ишемического характера с незначительно повышенными сердечными маркерами, таким образом имитируя ИБС. У больных данной категории часто наблюдается высокая частота сокращений желудочков, что приводит к появлению депрессии сегмента *ST*, возникающей на фоне субэндокардиальной ишемии миокарда. В исследовании G. Tsigkas et al. депрессия сегмента *ST* наблюдалась у 38% пациентов с тахисистолическим вариантом ФП, а у половины из них по результатам ангиографии диагностирована ИБС [23]. Только 4% больных с тахисистолическим вариантом ФП без изменений сегмента *ST* имели положительный результат неинвазивных стресс-тестов, а также ИБС по результатам коронарографии [24].

Депрессия сегмента *ST* часто возникает во время тахикардии даже при отсутствии ИБС и не является специфичной для ишемии, особенно если снижение менее 2 мм [25]. В одном из исследований автором обнаружено высвобождение тропонина у 15% пациентов с ФП и симптомами ишемии миокарда при нормаль-

ных данных ангиографии [26]. В ретроспективном анализе базы данных больных, которым проведена коронарография, наличие ФП на момент процедуры или в анамнезе было фактором, связанным с начальной коронарной болезнью сердца [27]. Таким образом, при лечении пациентов с изолированной ФП и отсутствием факторов риска ИБС следует искать причины развития аритмии. С другой стороны, в одном из исследований показано, что у больных этой группы, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), атеросклеротические изменения правой коронарной артерии выявлялись чаще, чем у пациентов без ФП [11]. Авторы данной работы подчеркнули, что наличие значительного стеноза в проксимальном сегменте правой коронарной артерии и огибающей артерии до отхождения ветвей предсердий увеличивает вероятность развития наджелудочковых аритмий. Ретроспективный анализ 3220 пациентов, которым выполнялась селективная коронарография, показал, что только у 43% больных с ИБС и ФП выявлены атеросклеротические изменения в правой коронарной или огибающей артерии. Кроме того, только у 2/3 пациентов стенозы в коронарных артериях локализовались до отхождения ветвей предсердий [28]. По результатам одноцентрового ретроспективного анализа, ИБС у пациентов с ФП протекает с более высокой степенью тяжести. Кроме того, у больных с аритмией и ОИМ наблюдалось значительно большее количество пораженных коронарных артерий [29].

Антитромботическая терапия после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства

Предполагается, что от 5 до 15% пациентов с ФП когда-либо потребуются реваскуляризация коронарных артерий и, соответственно, тройная терапия аспирином, клопидогрелом или тикагрелором и пероральным антикоагулянтом (ОАК). Это обуславливает необходимость тщательного рассмотрения сбалансированной анти тромботической терапии с учетом рисков развития кровотечения, инсульта или тромбоза стента с последующим развитием острого коронарного синдрома [2].

Совместное назначение ОАК с антиагрегантными препаратами, в частности тройной терапии, увеличивает абсолютный риск серьезных кровотечений [30]. В нескольких ретро-

спективных и проспективных анализах сравнивали тройную терапию (двойная антиагрегантная терапия вместе с ОАК) с двойной терапией (двойная антиагрегантная терапия или ОАК с одним антиагрегантным медикаментом). Результаты данных работ указывают на повышение риска кровотечения при тройной терапии в среднем на 50% по сравнению с двойной [31]. Вместе с тем несколько крупных реестров сообщали, что риск серьезных кровотечений при тройной терапии в 3–4 раза выше, чем в случае монотерапии ОАК или одним антиагрегантным медикаментом. Также показано, что обильное кровотечение связано с 5-кратным увеличением риска смерти после острого коронарного синдрома [32–34].

В исследовании PIONEER AF-PCI участвовали пациенты с ФП неклапанного генеза после ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Назначение либо низкой дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в день) вместе с ингибитором P2Y12 в течение 12 мес, либо очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 мес связано с более низкой частотой клинически значимых кровотечений, чем при стандартной терапии антагонистом витамина К с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 мес [35]. При этом все три группы имели схожую эффективность.

Пациентам с ФП, подвергшимся стентированию коронарных артерий, назначается либо ривароксабан по 15 мг в день с ингибитором P2Y12, либо ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день. Двойная антиагрегантная терапия связана со снижением риска смерти или повторной госпитализации по сравнению со стандартной тройной схемой лечения [36].

В исследовании WOEST 573 пациента, которые получали терапию ОАК (главным образом по причине ФП) и нуждались в ЧКВ, рандомизированы в группы стандартной тройной (ОАК, аспирин и клопидогрел) и двойной (ОАК и клопидогрел) терапии. Данная работа показала, что двойная терапия значительно снижает риск кровотечения, а также связана с более низким риском смерти или тромбозов. В течение 1 года лечения эпизоды кровотечения наблюдались у 19,4% больных, получавших двойную терапию, против 44,4% в случаях применения тройной схемы [37].

В исследовании ISAR-TRIPLE, в котором пациенты рандомизированы в группы 6-недель-

ной или 6-месячной терапии клопидогрелом в дополнение к аспирину с ОАК после имплантации стента с лекарственным покрытием, во время 9-месячного наблюдения не выявлено значимых различий между группами в показателях летальности, частоты ОИМ, инсульта, тромбоза при инфарктах миокарда или крупных кровотечениях (первичная конечная точка) [38]. Кроме того, не обнаружено различий в комбинированной вторичной конечной точке (сердечная смерть, ОИМ или ишемический инсульт). Эти данные свидетельствуют о том, что врачи должны тщательно балансировать риски ишемических событий и серьезных кровотечений при выборе короткой или продолжительной тройной терапии.

В новом исследовании RE-DUAL-PCI применение дабигатрана и ингибиторов P2Y12 изучено на 2725 пациентах с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым планово выполнялось ЧКВ. Отмечено недостоверное повышение уровня отдельных тромбоземболических конечных точек в группе двойной терапии с дабигатраном в дозе 110 мг (2 раза в сутки), однако, по мнению авторов, данные результаты следует оценивать с осторожностью вследствие недостаточной доказательности. Тем не менее продемонстрировано существенное уменьшение частоты кровотечений при использовании двойной терапии [39].

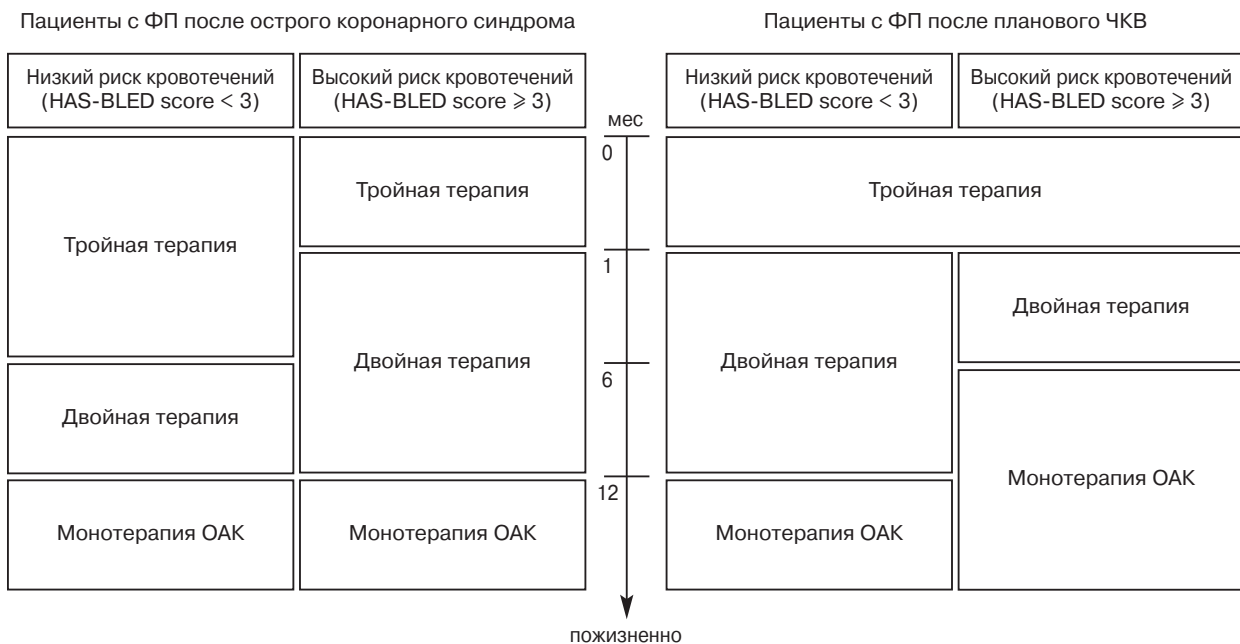
Другие исследования, посвященные различным аспектам ОАК и антитромботической терапии, продолжаются.

Пациенты с ФП и риском развития инсульта, а также с механическими клапанами и недавним или рецидивирующим тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии должны принимать ОАК во время и после стентирования. Рекомендуется короткий период тройной терапии (ОАК, аспирин, клопидогрел), после чего следует период двойной терапии (ОАК с одним антиагрегантом) (см. рисунок).

После планового стентирования коронарных артерий больным с ФП и стабильной стенокардией, подверженным риску инсульта, комбинированную тройную терапию с аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом следует назначать в течение 1 мес, чтобы предотвратить коронарные и церебральные ишемические события.

После острого коронарного синдрома и имплантации стентов пациентам с ФП и риском инсульта комбинированная тройная терапия с аспирином, клопидогрелом и ОАК назначается в течение 1–6 мес, чтобы предотвратить коронарные и церебральные ишемические события [2].

После острого коронарного синдрома без имплантации стентов больным с ФП и риском инсульта двойную терапию пероральным антикоагулянтом и аспирином или клопидогрелом



Лечение фибрилляции предсердий в зависимости от клинических условий (Европейское общество кардиологов, рекомендации по лечению фибрилляции предсердий, 2016 г.) [2]

следует назначать на срок до 12 мес во избежание коронарных и церебральных ишемических событий [2].

Комбинированную антитромботическую терапию, особенно тройную, необходимо назначать в течение ограниченного периода времени, балансируя предполагаемый риск повторных коронарных событий и серьезных кровотечений. Двойная терапия любым пероральным антикоагулянтом и клопидогрелом (по 75 мг в день) может рассматриваться как альтернатива тройной терапии для отдельных пациентов [2].

При использовании новых пероральных антикоагулянтов рекомендуется назначать самую низкую дозу, эффективную для профилактики инсульта при ФП [2]. Рекомендованное сочетание ОАК и антитромботической терапии, а также продолжительность комбинированной терапии для пациентов с ФП после ЧКВ показано на рисунке.

У пациентов после острого коронарного синдрома с высоким (некорректируемым) риском кровотечения продолжительность тройной терапии может быть сокращена с 6 до 1 мес или, в отдельных случаях, сразу может произойти ее замена на двойную терапию (с аспирином или клопидогрелом). Более длительная тройная терапия (до 12 мес) может рассматриваться у отдельных больных, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием первого поколения, а также в случае очень высокого тромботического риска (118 и более баллов по шкале GRACE) в сочетании с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED [41].

Всем больным ИБС с ФП через 1 год следует перейти на монотерапию ОАК, за исключением тех, кто имеет очень высокий риск развития коронарных событий и достаточно низкий риск кровотечения [42].

Заключение

У пациентов с ФП общая распространенность ИБС относительно высока. Число больных с ФП, перенесших ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, также велико, особенно среди лиц старше 70 лет. Увеличение количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает необходимость тщательного обследования пациентов с ФП с целью либо исключить, либо установить диагноз ИБС. Это может способствовать своевременной и безопасной терапевтической стратегии, включая пероральный прием ОАК в сочетании с антиагрегантными препаратами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Бокерия Л.А., Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Чигогидзе Н.А., Мерзляков В.Ю., Керен М.А. Сравнение отдаленных результатов коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014; 15 (5): 37–45. [Bockeria L.A., Yarbekov R.R., Sigaev I.Yu., Chigogidze N.A., Merzlyakov V.Yu., Keren M.A. The long-term results of coronary artery bypass grafting vs. PCI with drug eluting stent in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease. *Serdechno-Sosudistyye Zabolevaniya. Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistyye Khirurgii imeni A.N. Bakuleva (Cardiovascular Diseases. Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery)*. 2014; 15 (5): 37–45 (in Russ.).]
2. 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. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Morbidity and mortality: 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
4. Naghavi M., Wang H., Lozano R., Davis A., Liang X., Zhou M. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
5. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Лечение фибрилляции предсердий. Часть II. Сегодняшние реалии и завтрашние перспективы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (2): 76–86. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.2 [Bockeria L.A., Shengelia L.D. Treatment of atrial fibrillation. Part II. Current realities and future prospects. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2014; 11 (2): 76–86 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.2]
6. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322 [Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2015; 70 (3): 273–8 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322]
7. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M., Gaudin C., Page R.L., Torp-Pedersen C. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (7): 668–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0803778
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

9. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
10. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., Tuininga Y.S., Tijssen J.G., Alings A.M. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (15): 1363–73. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337
11. Kralev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggreffe 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
12. Otterstad J.E., Kirwan B.A., Lubsen J., De Brouwer S., Fox K.A., Corell P., Poole-Wilson P.A. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand. Cardiovasc. J.* 2006; 40 (3): 152–9. DOI: 10.1080/14017430600746268
13. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (9): 1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579
14. Jabre P., Jouven X., Adnet F., Thabut G., Bielski S.J., Weston S.A., Roger V.L. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation.* 2011; 123 (19): 2094–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192
15. Kundu A., O'Day K., Shaikh A.Y., Lessard D.M., Saczynski J.S., Yarbzebski J. et al. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117 (8): 1213–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012
16. Mehta R.H., Dabbous O.H., Granger C.B., Kuznetsova P., Kline-Rogers E.M., Anderson F.A. et al. GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (9): 1031–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.06.001
17. Poçi D., Hartford M., Karlsson T., Edvardsson N., Caidahl K. Effect of new versus known versus no atrial fibrillation on 30-day and 10-year mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (2): 217–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.018
18. Kleczyński P., Dziewierz A., Rakowski T., Rzeszutko L., Sorysz D., Legutko J., Dudek D. Cardioembolic acute myocardial infarction and stroke in a patient with persistent atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012; 161 (3): e46–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.018
19. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (22): 2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
20. Sandoval Y., Smith S.W., Thordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (20): 2079–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
21. Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 13–9. [Melikulov A.Kh., Maglakelidze D.A. Possible mechanisms and strategies for preventing atrial fibrillation after open-heart surgery. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2012; 9 (1): 13–9 (in Russ.).]
22. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., Rizzo R.J., Couper G.S., Vander Vliet M. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996; 94 (3): 390–7. DOI: 10.1161/01.CIR.94.3.390
23. Tsigkas G., Kopsida G., Xanthopoulou I., Roussakis G.N., Michaelides A.P., Kartalis A.N. et al. Diagnostic accuracy of electrocardiographic ST-segment depression in patients with rapid atrial fibrillation for the prediction of coronary artery disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (8): 920–4. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.023
24. Wierzbowska-Drabik K., Cygulska K., Cieślík-Guerra U., Uznańska-Loch B., Rechciński T., Trzos E. et al. Circumferential strain of carotid arteries does not differ between patients with advanced coronary artery disease and group without coronary stenoses. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61 (2): 203–6. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.010
25. Pradhan R., Chaudhary A., Donato A.A. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (7): 1042–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.06.027
26. Abidov A., Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S.W., Santos M.M., Sciammarella M.G. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (5): 1062–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.076
27. Elabbassi W., Chowdhury M.A., Liska B., Hatala R. Clinical profile and angiographic findings among patients with atrial fibrillation presenting for selective coronary angiography. *Health.* 2014; 6 (1): 44–50. DOI: 10.4236/health.2014.61007
28. Lokshyn S., Mewis C., Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2000; 72 (2): 133–6. DOI: 10.1016/S0167-5273(99)00180-1
29. Motloch L.J., Reda S., Larbig R., Wolff A., Motloch K.A., Wernly B. et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J. Cardiol.* 2017; 58 (3): 204–12. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.001
30. Rubboli A., Faxon D.P., Juhani Airaksinen K.E., Schlitt A., Marín F., Bhatt D.L., Lip G.I. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th anniversary overview. *Thromb. Haemost.* 2014; 112 (6): 1080–7. DOI: 10.1160/TH14-08-0681
31. Lip G.Y., Windecker S., Huber K., Kirchhof P., Marin F., Ten Berg J.M. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (45): 3155–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
32. Белкорей О.С., Хасанов Н.Р., Дьякова Э.Н. Влияние фибрилляции предсердий на развитие госпитальных осложнений острого инфаркта миокарда. *Медицинский алфавит.* 2016; 2 (28): 25–7. [Belkorey O.S., Khasanov N.R., D'yakova E.N. Impact of atrial fibrillation on development of in-hospital complications of myocardial infarction. *Meditsinskiy Alfavit (Medical Alphabet).* 2016; 2 (28 (291)): 25–7 (in Russ.).]
33. Andrade J.G., Deyell M.W., Khoo C., Lee M., Humphries K., Cairns J.A. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy

- after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (2): 204–12. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.012
34. Pruszczyk P., Tomaszuk-Kazberuk A., Slowik A., Drwila R., Rydzewska G., Filipiak K.J. et al. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (5): 343–51. DOI: 10.20452/pamw.3995
35. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (25): 2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
36. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., Arbetter D., Yee M., Mehran R. 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
37. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 (9872): 1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
38. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D. et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (16): 1619–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050
39. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (16): 1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
40. Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Mlodawska E., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S., Musial W.J. et al. Do CHA2 DS2 VASc and HAS-BLED scores influence 'real-world' anticoagulation management in atrial fibrillation? 1556 patient registry from the reference cardiology centre. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2015; 24 (12): 1297–303. DOI: 10.1002/pds.3878
41. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17 (10): 1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309

Поступила 20.03.2018
Принята к печати 23.03.2018