

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57>



Обзорная статья / Review article

## Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

### Резюме

Частота выявления фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается с возрастом. Очевидно, это во многом обусловлено совпадением факторов риска возникновения и прогрессирования ФП и факторов риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, в т. ч. коронарного. По имеющимся данным, антагонисты витамина К, необходимые для профилактики инсульта у больных с ФП, способны также предотвратить тромботические осложнения коронарного атеросклероза. Исследований, специально спланированных для сопоставления прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и антагонистов витамина К в профилактике коронарного тромбоза, проведено не было, однако анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований ARISTOTLE, AUGUSTUS, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, RE-LY и ROCKET AF указывает на то, что в целом ПОАК не уступают варфарину в возможности защиты больных с ФП от возникновения инфаркта миокарда и тромбоза стента. Соответственно, у стабильных больных с неклапанной ФП (не переносивших острый коронарный синдром в ближайший 1 год или плановое коронарное стентирование в ближайшие 6 мес.) они могут применяться в качестве монотерапии, без одновременного приема антиагрегантов. С учетом данных, полученных у больных с синусовым ритмом, недавно перенесших острый коронарный синдром, в рандомизированном контролируемом исследовании ATLAS-ACS 2, а также со стабильными атеросклеротическими заболеваниями в рандомизированном контролируемом исследовании COMPASS наибольшая доказательная база в профилактике коронарных осложнений накоплена с использованием ривароксабана. При этом результаты исследования COMPASS, а также анализ повседневной врачебной практики указывает на его дополнительные преимущества у больных с периферическим атеросклерозом.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, пероральные антикоагулянты, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан

**Для цитирования:** Явелов И.С. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57>.

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-XAR-RU-0760-1). Это никак не повлияло на мнение автора.

## Elderly patient with atrial fibrillation and coronary risks

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

### Abstract

The incidence of atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD) increases with age. Obviously, this is largely due to the coincidence of risk factors for the occurrence and progression of AF and risk factors for the occurrence and progression of atherosclerosis, including coronary atherosclerosis. Vitamin K antagonists, which are necessary for stroke prevention in patients with AF, are also reported to be able to prevent thrombotic complications of coronary atherosclerosis. No studies specifically designed to compare direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists in the prevention of coronary thrombosis have been conducted. However, analysis of the results of randomized controlled trials ARISTOTLE, AUGUSTUS, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, RE-LY and ROCKET AF indicates that in general DOACs are not inferior to warfarin in the ability to protect patients with AF from myocardial infarction and stent thrombosis. Accordingly, in stable patients with non-valvular AF (who have not suffered an acute coronary syndrome in the next 1 year or planned coronary stenting in the next 6 months) they can be used as monotherapy, without simultaneous administration of antiaggregants. Taking into account the data obtained in patients with sinus rhythm who recently had acute coronary syndrome in the randomized controlled trial ATLAS-ACS 2, as well as with stable atherosclerotic disease in the randomized controlled trial COMPASS, the greatest evidence base in the prevention of coronary complications has been accumulated with rivaroxaban. At the same time, the results of the COMPASS study, as well as analysis of daily medical practice indicate its additional benefits in patients with peripheral atherosclerosis.

**Keywords:** atrial fibrillation, coronary heart disease, myocardial infarction, oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban

**For citation:** Yavelov I.S. Elderly patient with atrial fibrillation and coronary risks. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-51-57>.

**Conflict of interest:** This publication was prepared with the support of Bayer AG (PP-XAR-RU-0760-1). It did not affect the author opinion in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный фактор риска кардиоэмболических осложнений, среди которых чаще всего встречается ишемический инсульт [1]. Однако тромбоз эмболия – далеко не основная причина смерти больных с ФП. Так, по данным совокупного анализа баз данных 4 крупных рандомизированных контролируемых исследований ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, ROCKET AF и RE-LY, включавших в совокупности 71 683 больных, ишемический инсульт и системные (артериальные) тромбоз эмболии при неклапанной ФП являлись причиной смерти только в 5,74% случаев, и чаще всего – в 46% случаев больные умирали от сердечных причин [2]. В качестве основной причины сердечной смерти отмечены внезапная или связанная с нарушением сердечного ритма сердечная недостаточность и инфаркт миокарда. При этом не исключено, что часть внезапных сердечных смертей может быть обусловлена первичной фибрилляцией желудочков у больных с острой ишемией миокарда.

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Распространенность ФП увеличивается с возрастом и становится наиболее высокой у больных старше 70 лет. Аналогичная закономерность отмечается и для распространенности ИБС и заболеваемости ИМ, в т.ч. не распознанного в остром периоде заболевания [1, 3, 4]. Соответственно, очевидно: чем старше больной, тем чаще можно ожидать сочетания ФП и ИБС.

Наличие ФП сопряжено с повышенным риском возникновения ИМ. Так, по данным

метаанализа 16 когортных исследований, опубликованных с 2006 по 2016 г. и включавших как минимум 500 стабильных больных, относительный риск (ОР) возникновения ИМ при наличии ФП составлял 1,54 ( $p < 0,001$ ), и эта закономерность прослеживалась как при проспективном изучении, так и в ретроспективном анализе накопленных данных [5].

Очевидно, что связь наличия ФП с ИБС во многом обусловлена совпадением многих факторов риска возникновения и прогрессирования этих заболеваний (пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, обструктивное апноэ сна). Характерно, что в состав шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, традиционно применяемой для оценки риска инсульта при неклапанной ФП и определения показаний к использованию антикоагулянтов для его профилактики, входят признаки, связанные с возникновением и прогрессированием атеросклероза (пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклеротическое сосудистое заболевание). В итоге не удивительно, что сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc предсказывает наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Так, сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была связана с тяжестью коронарного атеросклероза, оцененного по шкале Gensini у 2 976 больных с подозрением на ИБС [6]. У 900 больных без ФП сумма баллов по шкалы CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc только немного уступала шкалам ASCVD и SCORE в оценке риска возникновения ИБС, ишемического инсульта, выявления каротидного атеросклероза или атеросклероза артерий нижних конечностей в ближайшие  $7 \pm 4$  года [7]. При анализе

базы данных страховой компании US MarketScan у 77 752 больных в возрасте 45 лет и старше с ФП и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или наличием как минимум 3 факторов риска атеросклероза, получавших пероральные антикоагулянты в 63,9% случаев, частота сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда за 4 года прогрессивно нарастала по мере увеличения суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [8]. Все это указывает на то, что больной с клапанной ФП с большой суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc находится не только в группе риска возникновения инсульта, но и коронарных осложнений прогрессирующего атеросклероза.

Для оценки риска крупных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация миокарда) у больных с клапанной ФП предложена шкала 2МАСЕ, разработанная в группе больных, получавших антагонисты витамина К (табл. 1) [9].

### АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И КОРОНАРНЫЙ ТРОМБОЗ

Согласно накопленным фактам варфарин при целевом МНО от 2 до 3 не хуже, чем ацетилсалициловая кислота, защищает больных от коронарного тромбоза [10–12]. Соответственно, при стабильной ИБС у больных с ФП антагонист витамина К может использоваться в виде монотерапии, обеспечивая надлежащую защиту больного и от кардиоэмболических осложнения, и от коронарного тромбоза [1]. При этом в период высокого риска коронарного тромбоза (в первый год после острого коронарного синдрома или в первые 6 мес. после планового коронарного стентирования) используется сочетание перорального антикоагулянта с одним или – недолго – двумя антиагрегантами [1].

В рандомизированных контролируемых исследованиях ARISTOTLE, ROCKET AF

**ТАБЛИЦА 1. Шкала оценки риска крупных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация миокарда) у больных с клапанной ФП, получающих антагонисты витамина К [9]**

**TABLE 1. Risk scale for major cardiovascular complications (cardiovascular death, MI or myocardial revascularization) in patients with non-valvular AF receiving vitamin K antagonists [9]**

Фактор риса	Число баллов
Возраст ≥75 лет	2
Метаболический синдром (основной критерий – окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин)	2
ИМ/коронарная реваскуляризация в анамнезе	1
ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 40%	1
Инсульт/ТИА в анамнезе	1

Примечания: С-статистика 0,79 (p < 0,001) и 0,66 (p < 0,001) при внешней валидации; ОР сердечно-сосудистых осложнений 1,61 (p < 0,001) на каждый дополнительный балл; при сумме баллов ≥ 3 ОР сердечно-сосудистых осложнений 3,92 (p < 0,001).

и RE-LY по сопоставлению прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина у больных с клапанной фибрилляцией предсердий доля больных с ИБС составляла около 30%, доля перенесших ИМ – около 15% [13–15]. При этом сердечно-сосудистые факторы риска, указывающие как на повышенную вероятность инсульта, так и коронарных осложнений, чаще всего отмечались в исследовании ROCKET AF (табл. 2).

В исследовании ROCKET AF статистически значимых различий между группами ривароксабана и варфарина по частоте развившихся в ходе изучения ИМ и случаев нестабильной стенокардии не было [15]. Не отмечалось также различий между группами ривароксабана и варфарина по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или нестабильной

**ТАБЛИЦА 2. Сердечно-сосудистые факторы риска в рандомизированных контролируемых исследованиях по сопоставлению прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий****TABLE 2. Cardiovascular risk factors in randomized controlled trials comparing direct oral anticoagulants and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation**

	RE-LY [11]	ROCKET AF [12]	ARISTOTLE [10]
Возраст (лет)	72 (средний)	73 (медиана)	70 (медиана)
Возраст >75 лет (%)	39	43	31
Мужчин (%)	64	60	65
Средняя сумма баллов по шкале CHADS2	2,1	3,5	2,1
Застойная сердечная недостаточность (%)	32	63	36
Артериальная гипертензия (%)	79	90	88
Сахарный диабет (%)	23	40	25
Инсульт/ТИА в анамнезе (%)	20	55	19
ИМ в анамнезе (%)	17	17	15

стенокардии в анализе у больных с наличием и отсутствием ИМ в анамнезе [16].

Не было статистически значимых различий по частоте ИМ и при сопоставлении апиксабана с варфарином в исследовании ARISTOTLE [13]. В исследовании RE-LY отмечалась тенденция к большей частоте ИМ в группах дабигатрана этексилата (при сравнении с варфарином – 2 дополнительных случая на каждую 1 000 леченых в год), однако она не зависела от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе, и большинство событий возникали в период продленного наблюдения после прекращения приема дабигатрана [14, 17, 18].

При совокупном анализе 4 крупных РКИ по сопоставлению эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина в профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоземболий при неклапанной ФП различий по частоте ИМ, развившихся во время лечения, отмечено не было (ОР 0,97;  $p = 0,77$ ) [19].

У больных с неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию (и, соответственно, имеющих несомненные клинические проявления коронарного атеросклероза), при

применении ривароксабана в уменьшенной по сравнению с исследованием ROCKET AF дозе (15 мг 1 раз в сутки, у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин – 10 мг 1 раз в сутки) в сочетании с блокатором P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов (в основном клопидогрелом) не было статистически значимых различий по частоте коронарных осложнений по сравнению с сочетанием варфарина, блокатора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов (в основном клопидогрелом) и ацетилсалициловой кислотой [20]. Аналогичный результат получен в исследовании REDUAL PCI при использовании дабигатрана этексилата, а также в исследовании AUGUSTUS при прямом сопоставлении апиксабана и варфарина в сочетании с одним или двумя антиагрегантами [21, 22].

Таким образом, хотя ни одно из указанных РКИ не было предназначено для сопоставления частоты «коронарных» осложнений при применении пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП, в целом накопленные факты указывают на возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов вместо антагонистов витамина К при сочетании неклапанной ФП с различными формами ИБС без снижения

эффективности по защите больных от коронарного тромбоза.

В более широкой перспективе ряд метаанализов рандомизированных клинических исследований прямых пероральных антикоагулянтов при различных показаниях к применению показал, что снижение риска коронарных осложнений по сравнению с группами контроля продемонстрировано только для ривароксабана. Эта закономерность отмечена:

- при метаанализе 7 РКИ, включавших в совокупности 44 110 больных, при учете суммы случаев ИМ или острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть) и применении в группах контроля плацебо, ацетилсалициловой кислоты, варфарина, нефракционированного гепарина, эноксапарина [23];
- при метаанализе 9 РКИ, включавших в совокупности 52 279 больных, при возникновении острого коронарного синдрома и применении в группах контроля плацебо, антагонистов витамина К, эноксапарина [24];
- при метаанализе 9 РКИ, включавших в совокупности 53 827 больных, при возникновении острого коронарного синдрома и применении в группах контроля плацебо, варфарина, эноксапарина [25].

Не меньшая, чем у варфарина, эффективность ривароксабана в предупреждении коронарного тромбоза у больных с ФП была подтверждена и при анализе повседневной врачебной практики. Так, анализ базы данных страховой компании US MarketScan у 8 303 больных в возрасте в среднем 74 года с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с ИБС и/или периферическим атеросклерозом показал, что применение ривароксабана в стандартной дозе для профилактики кардиоэмболических осложнений (20 мг 1 раз в сутки, при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин – 15 мг 1 раз в сутки) по сравнению с варфарином сопровождалось снижением риска

крупных тромботических событий (ишемический инсульт, ИМ или ампутация/реваскуляризация нижних конечностей) на 32% (ОР 0,68 при 95% границах доверительного интервала 0,50–0,92) [26]. Эти результаты перекликаются с результатами РКИ COMPASS, где аналогичный эффект отмечался у больных с синусовым ритмом при добавлении более низкой дозы ривароксабана к ацетилсалициловой кислоте, что в целом свидетельствует в пользу его преимуществ у больных не только с коронарным, но и с периферическим атеросклерозом.

Дополнительные данные об эффективности ривароксабана в профилактике коронарного тромбоза получены у больных с синусовым ритмом при использовании более низких доз этого лекарственного средства. Так, в исследовании ATLAS-ACS 2 добавление очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки<sup>1</sup>) к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у больных острым коронарным синдромом позволило уменьшить риск возникновения ИМ и тромбоза стента, а у больных со стабильной ИБС в исследовании COMPASS ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки<sup>1</sup> не уступал ацетилсалициловой кислоте в профилактике ИМ и совокупности осложнений, потенциально связанных с ИБС (ИМ, смерть от ИБС, внезапная смерть, успешная реанимация после остановки сердца или нестабильная стенокардия) [27, 28].

При этом не исключено, что положительное влияние ривароксабана на частоту осложнений коронарного атеросклероза выходит за рамки его антикоагулянтного эффекта. Так, при повторной коронарной ангиографии через 52 нед. у 97 больных с неклапанной ФП, рандомизированных к приему ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или варфарина, на ривароксабанае отмечено меньшее увеличение объема фиброзной атеросклеротической бляшки [29].

<sup>1</sup> Доза ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки не одобрена к клиническому применению.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Больные с неклапанной фибрилляцией предсердий чаще всего умирают от сердечных причин, не связанных с наличием инсульта или кардиоэмболических осложнений. У больных пожилого и старческого возраста фибрилляция предсердий нередко сочетается с наличием коронарного атеросклероза и клиническими проявлениями ИБС. Соответственно, в этих случаях необходимо обеспечить защиту больного не только от кардиоэмболических осложнений, но и от коронарного тромбоза. Согласно накопленным фактам, в решении последней задачи прямые пероральные антикоагулянты не уступают антагонистам

витамина К и у стабильных больных, не переносивших острый коронарный синдром в ближайший 1 год или плановое коронарное стентирование в ближайшие 6 мес., могут использоваться в качестве монотерапии. Наибольшая доказательная база по эффективности защиты от осложнений коронарного атеросклероза накоплена в клинических исследованиях с использованием ривароксабана, что делает его особенно привлекательным у больных с сочетанием ФП и высоким атеротромботическим риском.

Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021

Принята в печать / Accepted 31.05.2021

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.-I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *JACC.* 2016;68:2508–2521. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.944>.
- Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- de Torbal A., Boersma E., Kors J.A., van Herpen G., Deckers J.W., van der Kuip D.A. et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2006;27:729–736. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi707>.
- Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J., Skattebu J., Edvardsen T., Otterstad J.E. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(14):1555–1566. <https://doi.org/10.1177/2047487317715769>.
- Modi R., Patted S.V., Halkati P.C., Porwal S., Ambar S., Prasad M.R. et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-HSF score – New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. *Int J Cardiol.* 2017;228:1002–1006. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.093>.
- Barkas F., Liberopoulos E., Klouras E., Lontos A., Liamis G., Elisaf M. Correlation between the CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores and the incidence of cardiovascular disease in individuals without atrial fibrillation and their comparison with hellenic score and ASCVD risk. *Atherosclerosis.* 2017;263:E173. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.553>.
- Miao B., Hernandez A.V., Roman Y.M., Alberts M.J., Coleman C.I., Baker W.L. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2020;43(5):524–531. <https://doi.org/10.1002/clc.23344>.
- 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. *Intern Emerg Med.* 2016;11:199–204. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1326-1>.
- Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis. *JAMA.* 1999;282(21):2058–2067. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2058>.
- van Es R.F., Jonker J.J. C., Verheugt F.W. A, Deckers J.W., Grobbee D.E. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9327):109–113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6).
- Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., Erikssen J., Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or Both After Myocardial

- Infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:969–974. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>.
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
  14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1351. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
  15. 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;365:883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
  16. Mahaffey K.W., Stevens S.R., White H.D., Nessel C.C., Goodman S.G., Piccini J.P. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(4):233–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf428>.
  17. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Reilly P.A., Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1007378>.
  18. Hohnloser S.H., 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;125:669–676. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970>.
  19. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–962. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
  20. 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;375:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
  21. 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;377:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
  22. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
  23. 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001592>.
  24. Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K.-Y., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707–717. <https://doi.org/10.1111/bcp.12376>.
  25. 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. *Coron Artery Dis.* 2013;24(8):628–635. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000031>.
  26. Coleman C.I., Baker W.L., Meinecke A.-K., Eriksson D., Martinez B.K., Bunz T.J., Alberts M.J. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):159–166. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz047>.
  27. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>.
  28. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
  29. Lee J., Nakanishi R., Li D., Shaikh K., Shekar C., Osawa K., Nezarat N. et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2018;206:127–130. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.007>.

**Информация об авторе:**

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; yavelov@yahoo.com

**Information about the author:**

**Igor S. Yavelov**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; yavelov@yahoo.com