



## Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии

Обрезан А. Г.<sup>1,2</sup>, Филиппов А. Е.<sup>1,2</sup>, Обрезан А. А.<sup>1,2</sup>

Фибрилляция предсердий (ФП) — часто встречающееся нарушение ритма у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа (СД2). У пациентов с СД риск развития ФП выше, чем у людей без него. При ФП отмечается повышенный риск дизгликемии. Больные с ФП на фоне СД чаще страдают ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, а инсульты на фоне ФП и СД протекают тяжелее. СД, в свою очередь, обуславливает развитие ангиопатий и кардиопатии. При сочетании ФП и СД2 отмечен более высокий риск как тромботических, так и геморрагических событий. В статье обсуждаются механизмы взаимно отягощающего влияния СД2 и ФП, шкалы рисков тромботических и тромбоэмболических событий и кровотечений. Особое место в коррекции негативного прогноза у больных ФП занимает антикоагулянтная терапия. Многочисленные исследования и реальная клиническая практика продемонстрировали эффективность антикоагулянтов в профилактике инсульта и иных коморбидных осложнений.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фибрилляция предсердий, коморбидность, антикоагулянты.

<sup>1</sup>ФГОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ООО Международный Медицинский Центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия.

Обрезан А. Г.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, главный врач, ORCID: 0000-0001-6115-7923, Филиппов А. Е. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-4143-9725, Обрезан А. А. — ординатор, ORCID: 0000-0001-6007-3824.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): obrezan1@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НСР — нарушения сердечного ритма, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИФС — прямые ингибиторы факторов свертывания, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

**Рукопись получена** 11.05.2021

**Рецензия получена** 17.05.2021

**Принята к публикации** 26.05.2021



**Для цитирования:** Обрезан А. Г., Филиппов А. Е., Обрезан А. А. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4508. doi:10.15829/1560-4071-2021-4508

## A patient with atrial fibrillation and diabetes: selecting the optimal anticoagulant therapy regimen

Obrezan A. G.<sup>1,2</sup>, Filippov A. E.<sup>1,2</sup>, Obrezan A. A.<sup>1,2</sup>

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in patients with type 2 diabetes (T2D). Patients with diabetes are at higher risk of AF than those without it. There is an increased risk of dysglycemia in AF. Patients with AF and concomitant diabetes are more likely to have coronary artery disease, hypertension, heart failure, while strokes in patients with AF and diabetes are more severe. Diabetes, in turn, causes the angiopathies and cardiopathy. There is a higher risk of both thrombotic and bleeding events in patients with AF and T2D. The article discusses the mutual burden of T2D and AF, as well as the risk scores for thrombotic, thromboembolic, and bleeding events. Anticoagulant therapy takes a special place in improving the prognosis in AF patients. Numerous studies and actual clinical practice have demonstrated the effectiveness of anticoagulants in the prevention of stroke and other comorbidities.

**Keywords:** diabetes, atrial fibrillation, comorbidity, anticoagulants.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; <sup>2</sup>LLC International Medical Center "SOGAZ", Saint Petersburg, Russia.

Obrezan A. G.\* ORCID: 0000-0001-6115-7923, Filippov A. E. ORCID: 0000-0003-4143-9725, Obrezan A. A. ORCID: 0000-0001-6007-3824.

\*Corresponding author:  
obrezan1@yandex.ru

**Received:** 11.05.2021 **Revision Received:** 17.05.2021 **Accepted:** 26.05.2021

**For citation:** Obrezan A. G., Filippov A. E., Obrezan A. A. A patient with atrial fibrillation and diabetes: selecting the optimal anticoagulant therapy regimen. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4508. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4508

Последние годы охарактеризовались новым осознанием патогенеза фибрилляции предсердий (ФП), а данные Европейского конгресса кардиологов 2020г выделили множество факторов, способствующих возникновению ФП, среди которых сахарный диабет (СД) и дисгликемия составили особую группу риска [1, 2].

Интересно, что среди факторов риска (ФР) ФП прозвучали не только нозологические формы, но

и донозологические состояния, такие, например, как предиабет (рис. 1).

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2020г, посвященные ФП, сформулировали новые акценты в курации этого состояния, особым образом выделив целесообразность оценки и лечения сопутствующих состояний (рис. 2), предлагая т.н. подход "4-S" (по 4-м заглавным буквам рекомендаций:

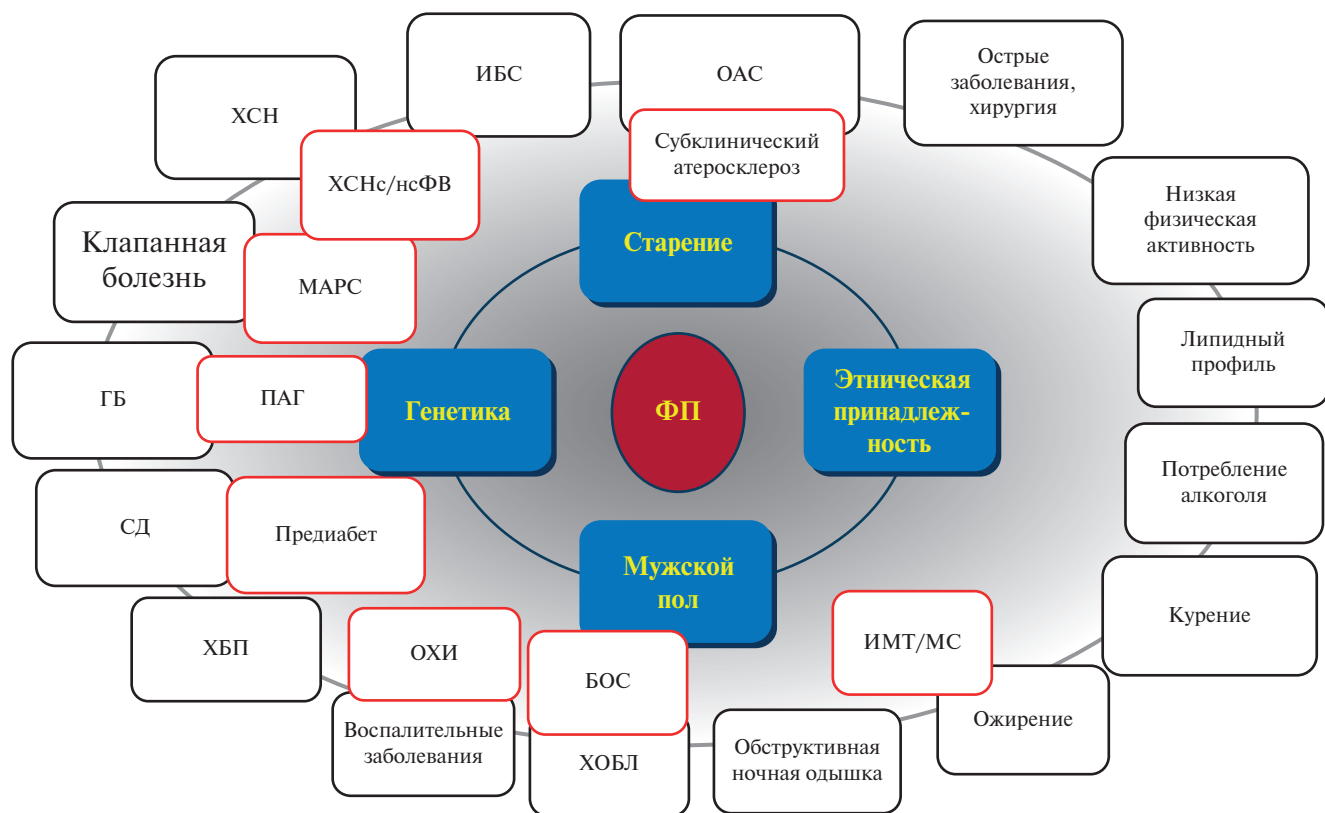


Рис. 1. Факторы риска ФП (ESC-2020 в модификации А. Обрезана, 2021).

**Сокращения:** БОС — бронхообструктивный синдром, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — избыточная масса тела, МС — метаболический синдром, МАРС — малые аномалии развития сердца, ОАС — облитерирующий кардиосклероз, ОХИ — очаги хронической инфекции, ПАГ — пограничная артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких, XCH — хроническая сердечная недостаточность, XCHнсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, XCHнсФВ — хроническая сердечная недостаточность с незначительно сниженной фракцией выброса.

стратификация риска инсульта; оценка бремени ФП; оценка бремени симптомов; определение субстратов и сопутствующих состояний ФП). Разумеется, одним из значимых субстратов ФП является диабетическая кардиопатия, а СД с многочисленными ассоциированными патогенетическими путями существенно осложняет течение ФП.

Дальнейшее рассмотрение стратегии ведения пациентов с ФП показывает, что ведущими направлениями медикаментозной терапии должны являться: антикоагуляция, контроль симптомов и курация сопутствующей патологии (рис. 3). Именно терапия, направленная на ФР сердечно-сосудистых заболеваний, составляет одну из основных задач, в перечне которых лечение СД и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых проявлений занимает ведущее место.

В целом коморбидность при ФП представляется гораздо более сложной (рис. 4), нежели чем это представлено в основных регуляторных документах, стремящихся унифицировать и укрупнить проблему. Так, очевиден факт, что ФР ФП одновременно являются и сопутствующей патологией, и патогенетическими



Рис. 2. Подход "4-S" в ведении пациентов с ФП (ESC-2020).

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, EHRA — европейская ассоциация по изучению ритма сердца, CH<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкала оценки риска тромботических осложнений при фибрилляции предсердий.



Рис. 3. Корневая стратегия медикаментозной курации ФП.

**Сокращения:** ААП — антиаритмические препараты, ВКА — антагонисты витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, CH<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкала оценки риска тромботических осложнений при фибрилляции предсердий.

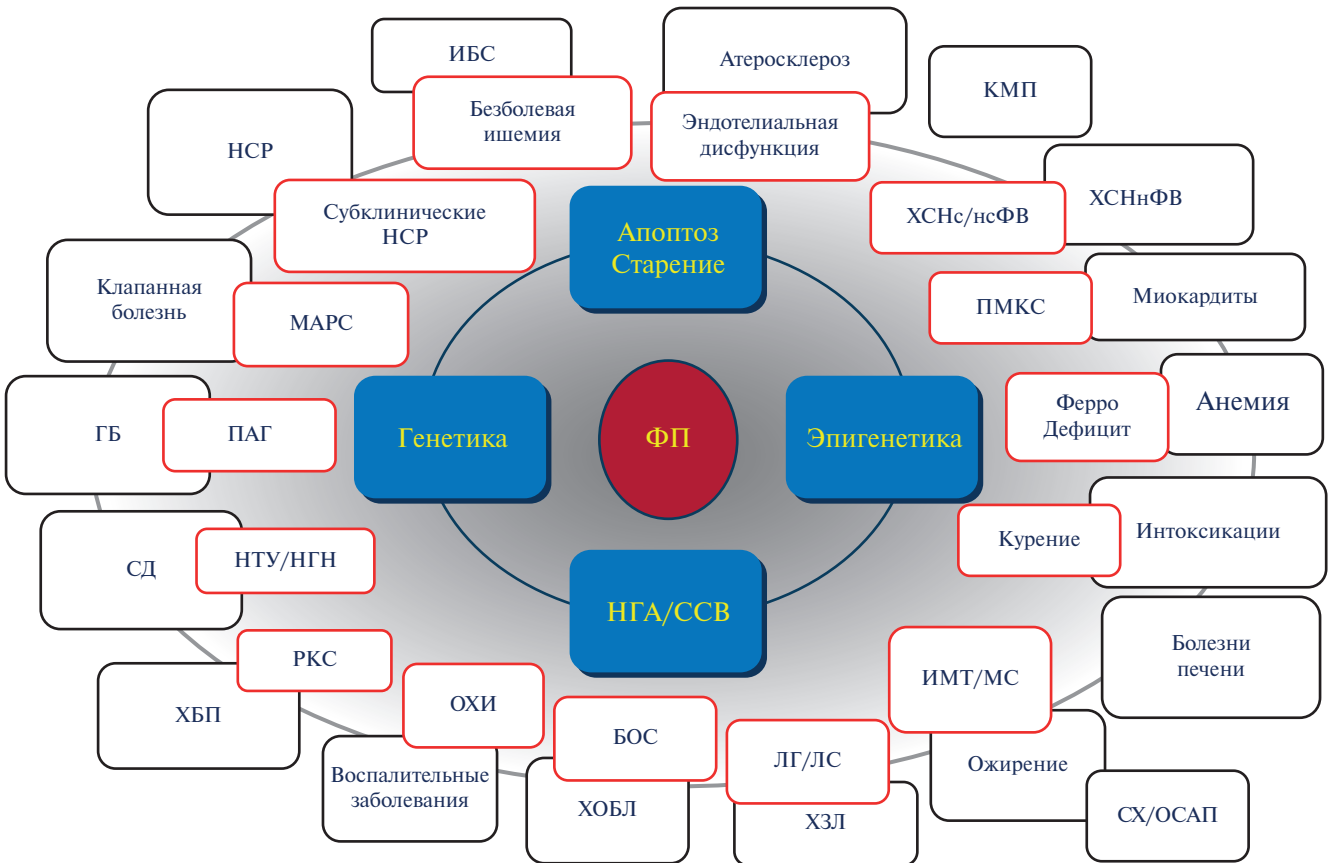


Рис. 4. Факторы риска, патогенетические и нозологические ассоциации при ФП (ESC-2020 в модификации А. Обрезана, 2021).

**Сокращения:** БОС — бронхообструктивный синдром, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — избыточная масса тела, КМП — кардиомиопатия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛС — легочное сердце, МАРС — малые аномалии развития сердца, МС — метаболический синдром, НГА — нейрогуморальная активация, НГН — нарушенная гликемия натощак, НСР — нарушения сердечного ритма, НТУ — нарушение толерантности к углеводам, ОСАП — обструктивное сонное апное, ОХИ — очаги хронической инфекции, ПАГ — пограничная артериальная гипертензия, ПМКС — постмиокардитический кардиосклероз, РКС — ренокардиальный синдром, СД — сахарный диабет, ССВ — синдром системного воспаления, СХ — синдром храпа, ФП — фибрилляция предсердий, ХЗЛ — хронические заболевания легких, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с незначительно сниженной фракцией выброса.

элементами нарушений сердечного ритма (НСР). При этом сложно выделить изолированные взаимоотношения ФП и какого-либо из перечисленных состояний, поскольку значительная часть этих заболеваний неразрывно ассоциирована друг с другом, а медикаментозная терапия каждого из них зачастую влияет на иные сопутствующие состояния. Так, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы может быть триггером и для НСР, и для СД 2 типа (СД2). Кроме того, препараты, назначаемые для курации атеросклероз-ассоциированной сосудистой патологии, не нейтральны по отношению к обмену углеводов.

В связи с вышеизложенными данными ассоциацию СД и ФП можно рассматривать существенно шире и глубже (рис. 4).

В Российской Федерации, по данным Федерального регистра СД, численность больных СД постоянно прирастает, а смертность от СД2 вызывает существенную обеспокоенность [3, 4]. В 2016г более полутора миллионов случаев смерти в мире были связаны с СД2, а к 2030г, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, СД будет одной из ведущих причин летальных исходов.

Неудовлетворительный гликемический контроль и большая продолжительность заболевания СД связаны с повышенным риском ФП. Так, по данным Naser N, et al. (2017), Lee YB, et al. (2019), одним из часто встречающихся сопутствующих состояний у пациентов с СД являются НСР, среди которых ФП занимает ведущее место [5, 6]. Отмечено, что СД является независимым ФР развития НСР вообще и ФП, в частности [7]. Некоторыми исследователями показано, что у пациентов с СД риск развития ФП повышен более чем на 40% [8].

Распространенность СД среди пациентов с ФП по данным различных исследований колеблется в достаточно широких пределах [9]. Когортное исследование ORBIT-AF продемонстрировало, что пациенты с ФП и СД2 чаще имели ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертонию, сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек [10]. Кроме того, пациенты с СД характеризовались более тяжелым течением ФП, снижением качества жизни, а заболевание у них связано с более высоким риском смерти, сердечно-сосудистых событий, госпитализаций [10].

Метаанализы многочисленных исследований демонстрируют, что у пациентов с дизгликемией или СД риск возникновения ФП выше на 1/3, чем у людей без СД, а уровень глюкозы крови может быть независимым фактором, прогнозирующим развитие ФП [11]. Также, интересна ассоциация между длительностью СД и фактом ФП: увеличение длительности СД сопровождается многократным приростом случаев ФП [9, 10, 12]. Особенно неблаго-

приятным прогнозом обладает сочетание СД и хронической СН [13].

Одним из основных патогенетических механизмов, определяющих осложненное течение сердечно-сосудистой патологии при СД, является гипергликемия. С гипергликемией ассоциированы эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, атерогенез, активация тромбогенного потенциала [14-16]. Молекулярные механизмы, через которые гипергликемия и инсулинорезистентность модифицируют структуру и функцию сердца, сложны и включают окислительный стресс, нарушение митохондриальной функции и изменение процессов транскрипции и трансляции [17]. Описаны перинуклеарное накопление гликогена, изменение экспрессии коннексина, фрагментация саркоплазматического ретикулула и изменения структурных клеточных белков [18]. Эти факторы, в свою очередь, стимулируют выработку прокоагулянтных факторов (растворимый Р-селектин, фактор фон Виллебранда и др.), что показано у больных с ФП [19, 20]. Уровни фактора фон Виллебранда коррелируют с прогрессированием НСР и эндотелиальной дисфункцией [21, 22].

У пациентов с ФП происходит как функциональное, так и структурное ремоделирование сердца и сосудов. Возможной причиной такого ремоделирования, приводящего к нарушениям сократимости мышечных волокон предсердий, является нарушение активности кальциевых каналов [23]. Ремоделирование предсердий обуславливает электрическую нестабильность миокарда и предрасположенность к НСР.

Инсулинорезистентность и гипергликемия участвуют в патогенезе вышеописанного протромботического статуса, приводя к увеличению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, факторов VII и XII, фибриногена, снижая уровень тканевого активатора плазминогена, что, в свою очередь, приводит к угнетению процессов фибринолиза, таким образом, провоцируя тромботические и тромбоэмболические состояния.

Не только гиперкоагуляция, но и гиперреактивность тромбоцитов приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД: вызванное гипергликемией повышение количества гликопротеидов (Ib и IIb/IIIa) и Р-селектина, усиленная работа сигнального пути P2Y<sub>12</sub> являются основными тромбоцитарными элементами риска атеротромбоза [24]. Изменение тромбоцитарного гомеостаза кальция приводит к изменениям цитоскелета и повышенной секреции проагрегантных факторов [24], одновременно провоцируя нарушения сократимости, расслабления миокардиальных волокон, обуславливая электрическую гетерогенность миокарда предсердий. В свою очередь, возникновение ФП дополняет нарушения гемостаза путем гипоциркуляции крови в областях сердца с низким давлением (ушке

левого предсердия, левом предсердии). ФП также может привести к сердечной дисфункции по механизму тахизависимой кардиопатии, диссинхронии и тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, описанные при СД и ФП гемостазиологические и гемодинамические нарушения значительно ухудшают прогноз больных, предрасполагая к тромботическим и тромбоэмболическим осложнениям, острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК).

Шкала стратификации риска инсульта у больных с ФП включает кроме гемодинамических параметров — СД [25, 26]. Усовершенствованная оценка риска ОНМК CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc также сохраняет значительное влияние СД на прогноз этого осложнения ФП [27-29].

Одним из важных направлений стратификации риска при ФП является оценка риска геморрагий как в ассоциации с непосредственными патогенетическими угрозами, так и в связи с назначаемой антикоагулянтной терапией. Риски геморрагий в сочетании с риском тромботических событий затрудняют принятие решения по выбору антикоагулянтной терапии. Разработанная шкала HAS-BLED (гипертония, нарушение функции печени/почек, инсульт, кровотечение, лабильное международное нормализованное отношение (МНО), пожилой возраст, лекарственные препараты и др.) не позволяет сформировать решение по применению/неприменению антикоагулянтов, а современная позиция ESC-2020 [1] по профилактике ОНМК состоит в том, что любой уровень риска геморрагий не препятствует назначению антитромботических препаратов. В целом оценка риска кровотечений применяется в большей степени с целью выявления модифицируемых ФР больших кровотечений, особенно, у пациентов с ФП на терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Высокий балл по шкале HAS-BLED не должен рассматриваться как основание для отказа от назначения, отмены или выбора определенного антикоагулянта, за исключением ситуаций, описанных в инструкциях НОАК (2016, 2020 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS) [1, 30]. Устранение ФР кровотечений у пациентов с ФП может снижать риски больших кровотечений вплоть до 50% [30].

Часто ФП протекает субклинически, но риски инсультов при этой бессимптомной аритмии могут повышаться многократно [31]. Пациенты с ФП имеют худшую годовую выживаемость после инсульта и повышенный риск рецидивов инсульта по сравнению с лицами с инсультом без ФП [32]. Риск инсульта при ФП является переменным и модулируется другими ФР, включая возраст, гипертонию, диабет, предшествующий инсульт/транзиторную ишемическую атаку/историю тромбоэмболии, сосудистые

заболевания, СН и женский пол [31]. В метаанализе >100 проспективных исследований СД ассоциировался с повышением риска ишемического инсульта в 2,27 раза по сравнению с недиабетическим статусом [33].

Контроль сердечно-сосудистых ФР инсульта у пациентов с сочетанием ФП и СД — это важная задача для клинициста, которая находит отражение практически во всех рекомендациях [24, 34-37]. Помимо оптимальной гипогликемической терапии, приема статинов и антиаритмических средств по показаниям, пациент с сочетанием СД и ФП нуждается и в антикоагулянтной терапии. Современные средства контроля уровня глюкозы в крови также могут снижать риск развития инсульта, однако основная превентивная роль все же принадлежит сердечно-сосудистым средствам, среди которых антикоагулянты обладают значительными преимуществами.

Решение о необходимости применения антикоагулянтной терапии принимается на основе индивидуальных ФР тромботических событий пациента [36, 37]. Пациенты с ФП, имеющие даже минимальные баллы риска ОНМК по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, также демонстрируют улучшение прогноза при назначении антикоагулянтной терапии [38]. Дискуссии о преимуществах тех ли иных групп антитромботических препаратов в настоящее время привели к однозначному выводу о более выраженной полезности и безопасности антикоагулянтов. Так, метаанализ 16 рандомизированных клинических исследований, включающий до 10 тыс. пациентов, продемонстрировал преобладающую эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта с общим снижением относительного риска на 62% (95% доверительный интервал (ДИ) 48-72) [24].

В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов применяются: дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина), апиксабан, ривароксабан и эдоксабан (ингибиторы фактора Ха), варфарин (антагонист витамина К).

Длительное время широко применяемыми для профилактики инсульта при ФП препаратами являются антагонисты витамина К. Многочисленные исследования неоднократно демонстрировали, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает риск развития ОНМК на 64% [39]. При применении антагонистов витамина К с целью профилактики инсульта необходимо ориентироваться на МНО 2,0-3,0 единиц. В случае отсутствия должного контроля МНО эффективность варфарина значительно снижается, а риски геморрагий могут превышать пользу от его применения [24].

Современные рекомендации нацеливают на применение в качестве антикоагулянтной терапии НОАК или прямыми ингибиторами факторов свертывания

(ПИФС), не являющимися антагонистами К (дабигатран, аписабан, ривароксабан или эдоксабан).

Важно отметить, что у пациентов с ФП повышенная смертность в значительной степени обусловлена комплексными сердечно-сосудистыми причинами, а не только инсультами и системными эмболиями [40, 41].

Анализ подгрупп пациентов с СД 2 типа и ФП в исследовании ADVANCE, включавшем 11140 пациентов с СД2, из которых 7,6% имели ФП при включении в исследование, продемонстрировал увеличение риска смерти на 61% (95% ДИ 1,31-1,96) и сердечно-сосудистой смерти на 77% (при 95% ДИ 1,36-2,30) в течение 4,3 года, а также более высокие риски инсульта и СН [42].

Данные международного регистра REACH (наблюдение в течение 4 лет 45227 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в т.ч. 19699 пациентов с СД) свидетельствуют о том, что пациенты с СД имели более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с пациентами без СД (16,5% vs 13,1%,  $p < 0,001$ ). Риск смерти от всех причин у пациентов с СД также был выше: 14,3% vs 9,9%, соответственно [22].

Результаты, полученные в ходе рандомизированного клинического исследования RE-LY, продемонстрировали в группе больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., достоверное превосходство дабигатрана над варфарином в контексте снижения смертности и ОНМК [43].

Сочетание ФП и СД повышает риски не только неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, но и увеличивает риск кровотечений, что необходимо учитывать практикующему врачу при выборе подходящей антикоагулянтной терапии.

Ежегодно СД2 увеличивает абсолютную частоту инсультов на 2-3,5%, а также выступает в качестве независимого ФР развития ФП. Поэтому данные патологии часто сочетаются, что способствует повышенному риску развития тромбоэмболических осложнений [44].

В большинстве действующих (как международные, так и российские) рекомендаций по диагностике и лечению ФП предпочтение эксперты отдают НОАК, а не варфарину [45-47].

В настоящее время для профилактики инсульта у пациентов с ФП предпочтительной является терапия не-витамин-К-зависимыми пероральными антикоагулянтами. Данные базируются на результатах рандомизированных клинических исследований [46]. В представленном ниже сетевом метаанализе сравнили НОАК с варфарином с точки зрения эффективности (инсульт или системная эмболия) и безопасности (большие кровотечения) у пациентов с ФП и СД. Был проведен системный поиск в 4 базах данных — PubMed, EMBASE, Web of Science

и Кохрановской библиотеке по запросу: “дабигатран, эдоксабан, аписабан, ривароксабан, варфарин, ФП и диабет”. Извлеченные данные включали исходные характеристики пациентов — возраст, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и др. Также была возможность оценить наличие таких патологических состояний, как ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, СН, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака и артериальная гипертензия.

На основании полученных данных был сформулирован вывод о том, что высокую эффективность (превосходство над варфарином) для предотвращения системной эмболии или инсульта у пациентов с ФП и СД имеет дабигатран в дозе 150 мг, а затем в порядке уменьшения сравнительного преимущества следуют аписабан в смешанной дозировке 2,5/5 мг, дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан в дозе 20 мг. Самыми безопасными препаратами в контексте предотвращения больших кровотечений в порядке убывания значимости были эдоксабан, затем дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан 20 и 15 мг. НОАК либо превосходили варфарин по эффективности (дабигатран 150 мг 2 раза/сут.), либо не уступали антагонистам витамина К [46]. Оценка наилучшего выбора для профилактики системной эмболии, инсульта и больших кровотечений у пациентов, страдающих ФП и СД, показала следующую последовательность: дабигатран 110 мг (2 раза/сут.) и далее — ривароксабан в дозе 20 мг (1 раз/сут.).

Еще один обзор ПИФС был посвящен изучению новых случаев СД у больных ФП, получающих НОАК [48]. В этом обзоре СД расценивался как частое сопутствующее ФП состояние, а антикоагулянты как препараты, в т.ч., патогенетически ориентированные на улучшение прогноза таких больных. Популяционно-ориентированный анализ показал, что среди 13688 пациентов, применяющих оральные антикоагулянты (варфарин — 3454; аписабан — 3335; дабигатран — 4210; ривароксабан — 2689), у когорты, принимавшей дабигатран, отмечен наименее значительный риск возникновения СД (отношение рисков 0,69;  $P < 0,001$ ). Кумулятивные риски ССО у больных СД через 2 года при сравнительном анализе НОАК друг с другом в соотношении с варфарином были ниже на дабигатране [48].

### Заключение

Снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний при СД является основным клиническим императивом, которому следует уделить первоочередное внимание, чтобы снизить преждевременную смертность, ССО и улучшить качество жизни пациентов. ФП и СД усугубляют прогноз пациентов, способствуя развитию инсультов и тромбоэмболических осложнений. Для профилактики этих событий

должны применяться современные эффективные и безопасные препараты антитромботического ряда. Лечение пациентов с ФП и СД требует особого внимания и мультидисциплинарного подхода.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-96. doi:10.1161/circulationaha.116.023163.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. doi:10.14341/DM8664.
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
- Naser N, Dilic M, Durak F, et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Mater Sociomed*. 2017;29(4):231-6. doi:10.5455/msm.2017.29.231-236.
- Lee YB, Han K, Kim B, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):157. doi:10.1186/s12933-019-0953-7.
- Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:621-7. doi:10.1177/2047487315599892.
- Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, et al. Atrial fibrillation in the Malmö Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:95-102. doi:10.1161/circulationaha.107.744466.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56-62. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
- Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1325-35. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.755.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
- Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc. Med*. 2010;20(3):90-5. doi:10.1016/j.tcm.2010.08.001.
- Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment options. *Cardiology*. 2018;58(7):85-94. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85-94. doi:10.18087/cardio.2018.7.10156.
- Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci*. 2018;213:258-68. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.028.
- Silambarasan M, Tan JR, Karolina DS, et al. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17(4):518. doi:10.3390/ijms17040518.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81. doi:10.1001/jama.287.19.2570.
- Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):120. doi:10.1186/s12933-017-0604-9.
- Zholbaeva AZ, Tabina AE, Golukhova EZ. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in search of the "ideal" marker. *Creative Cardiology*. 2015;(2):40-53. (In Russ.) Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске "идеального" маркера. *Креативная кардиология*. 2015;(2):40-53. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
- Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Chest*. 2007;132(4):1253-8. doi:10.1378/chest.07-1185.
- Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2017;95(10):1183-9. doi:10.1139/cjpp-2017-0126.
- Scridon A, Giererd N, Rugeri L, et al. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013;15(11):1562-6. doi:10.1093/europace/eut121.
- Gusev EI, Martynov MY, Koltsov IA, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):46-52. (In Russ.) Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Кольцов И.А. и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(8-2):46-52. doi:10.17116/jnevro201911908246.
- Jakobi AJ, Mashaghi A, Tans SJ, Huizinga EG. Calcium modulates force sensing by the von Willebrand factor A2 domain. *Nature communications*. 2011;(2):385. doi:10.1038/ncomms1385.
- Rydén LJ, Grant PD, Anker S, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):7-61. (In Russ.) Rydén LJ, Grant PD, Anker S, и др. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):7-61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290(8):1049-56. doi:10.1001/jama.290.8.1049.
- Yang YW, Lee SS, Chen CC. CHADS<sub>2</sub> scores as a predictor of ischemic stroke after radical prostatectomy. *Cancer Med*. 2016;5(1):3-8. doi:10.1002/cam4.557.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
- Jastrzębski M, Stec J, Fijorek K, et al. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores predict long-term mortality in patients with typical atrial flutter after catheter ablation. *Kardiol Pol*. 2019;78(1):59-64. doi:10.33963/KP15102.
- Zhu W, He W, Guo L, et al. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61. doi:10.1002/clc.22435.
- Kirchhof P, Haas S, Amarencu P, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e009530.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. doi:10.1056/NEJMoa1105575.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4. doi:10.1161/01.str.2710.1760.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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.
- Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac stimulation for conducting clinical electrophysiological studies, catheter ablation and implantation of antiarrhythmic devices. New edition. 2013;596 p. (In Russ.) Клиническая рекомендация по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. Новая редакция. 2013;596 с. <https://vnoa.ru/upload/Recomend2013.pdf>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in

- collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
38. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364-7. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012609.
  39. Avezum A, Oliveira GBF, Diaz R, et al. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. *Open Heart*. 2018;5(1):e000800. doi:10.1136/openhrt-2018-000800.
  40. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264-73. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
  41. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. Investigators AFGP 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EUR Observational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace* 2016. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17. doi:10.1161/circresaha.117.309732.
  42. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30:1128-35. doi:10.1093/eurheartj/ehp055.
  43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
  44. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):442-448. doi:10.1001/jamacardio.2016.5224.
  45. Clinical guidelines "Diagnostics and treatment of atrial fibrillation" of the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing (VNOA) in cooperation with the Russian Cardiological Society (RSC) and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. (In Russ.) Клинические рекомендации "Диагностика и лечение фибрилляции предсердий" Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017 год. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>.
  46. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
  47. Obrezan AG. Difficult questions of oral anticoagulant therapy. *Arithmology Bulletin*. 2017;(88):68-72. (In Russ.) Обрезан А.Г. Трудные вопросы пероральной антикоагулянтной терапии. *Вестник аритмологии*. 2017;(88):68-72.
  48. Ching-Lung Ch, Chor-Wing S, Wallis CYL, et al. Treatment with direct oral anticoagulants or warfarin and the risk for incident diabetes among patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:71-81. doi:10.1186/s12933-021-01263-0.