

Обрезан А. Г.^{1,2}, Куликов Н. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: КОНТРОЛЬ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных сахарным диабетом (СД). Мета-анализы различных исследований показали, что у пациентов с СД или нарушенным гомеостазом глюкозы риск развития ФП выше, чем у пациентов без СД. Больные с ФП и СД были моложе, чаще страдали артериальной гипертонией, хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, переносили инсульт и характеризовались более тяжелым течением ФП. В статье обсуждаются возможные механизмы взаимно отягощающего влияния СД и ФП, шкалы оценки рисков кровотечений: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, роль антикоагулянтов. Мета-анализ 16 рандомизированных клинических исследований, включающий 9874 пациентов, продемонстрировал эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта с общим снижением относительного риска на 62% в сравнении с плацебо (95% доверительный интервал от 48 до 72). Для профилактики осложнений у больных ФП и СД могут применяться современные препараты антитромботической терапии, в частности наиболее изученный среди пациентов с ФП и СД пероральный ингибитор фактора Ха – ривароксабан, который является возможной альтернативой варфарину у пациентов с ФП и СД.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; диабет; тромбоэмболические риски; лечение фибрилляций предсердий
Для цитирования	Obrezan A. G., Kulikov V. D. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: the Control of Thromboembolic Risk. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(7):108–114. [Russian: Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):108–114].
Автор для переписки	Куликов Николай Валерьевич. E-mail: kulikov.med@yandex.ru

Последние три десятилетия характеризовались экспоненциальным ростом знаний и достижений в лечении фибрилляции предсердий (ФП). Популяционные исследования выявили множество факторов, которые способствуют развитию ФП. К модифицируемым факторам риска, вызывающим ремоделирование предсердий и ФП, относят малоподвижный образ жизни, курение, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, повышенное артериальное давление, а также сахарный диабет (СД), который стал одним из наиболее важных факторов риска развития ФП [1–3].

В 2016 г. около 1,6 млн случаев смерти в мире были связаны с СД, и по оценкам ВОЗ, к 2030 г. СД станет 7-й причиной смерти. В Российской Федерации численность больных СД на январь 2017 г. составляла 4,35 млн человек (3% населения), из них 4 млн (92%) приходится на СД 2-го типа (СД 2-го типа). Распространенность и смертность от СД 2-го типа на 100 тыс. населения составляют 2637,17 и 60,29 случая соответственно [4, 5]. Однако эти показатели учитывают только пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Реальная численность больных СД, по данным крупного российского эпидемиологического исследования NATION, составляет не менее 8 млн [5].

В клинической практике у пациентов с СД одним из частых сопутствующих заболеваний является ФП [6, 7], и СД служит независимым фактором риска развития ФП, особенно у молодых пациентов [8]. Показа-

но, что у мужчин и женщин с СД риск развития ФП повышен на 40 и 60% соответственно [1], однако после введения поправки на индекс массы тела эти различия были статистически незначимыми [9]. Мета-анализ когортных исследований и исследований случай–контроль, в которые вошли 108 703 случая ФП у 1 686 097 человек, показал, что у пациентов с СД или нарушенным гомеостазом глюкозы риск развития ФП на 34% выше (относительный риск – ОР 1,34 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 1,68), чем СД [10]. Уровень глюкозы в крови может быть надежным прогностическим фактором: в ряде исследований получена положительная корреляция между уровнем глюкозы и риском развития ФП: (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,04 до 1,17) на 1 ммоль/л глюкозы [11, 12]. Продemonстрирована связь между длительностью СД и ФП [13]: при длительности СД <5 лет риск развития ФП был на 7% больше (95% ДИ от 0,75 до 1,51); от 5 до 10 лет – на 51% выше (95% ДИ от 1,05 до 2,16); более 10 лет – риск развития ФП составлял 64% (95% ДИ от 1,22 до 2,20) по сравнению с пациентами без СД [10]. Согласно этому мета-анализу, у пациентов с СД риск развития ФП на 40% выше, чем у пациентов без СД [10]. Таким образом, худший гликемический контроль и большая продолжительность заболевания СД связаны с повышенным риском развития ФП.

Распространенность СД среди пациентов с ФП по данным различных исследований колеблется в широких пределах. Когортное исследование, включающее

9749 пациентов из реестра ORBIT-AF (реестр пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП), оценивающее симптомы, состояние здоровья, лечение ФП, смертельные исходы в течение 2 лет, госпитализации, тромбоэмболические осложнения, сердечную недостаточность (СН) и ухудшение течения ФП, показало, что пациенты с ФП и СД (29,5%) были моложе, чаще страдали артериальной гипертонией, хронической болезнью почек (ХБП), СН, ишемической болезнью сердца и переносили инсульт [11]. СД был связан с более высоким риском смерти, как в целом для всех случаев, так и вследствие сердечно-сосудистых осложнений, а также с более высоким риском госпитализации. Пациенты с СД характеризовались более тяжелым течением ФП, снижением качества жизни [11].

Аналогичные данные были получены и авторами Фрамингемского исследования. Наблюдение 264 мужчин и 298 женщин в течение 38 лет, у которых развилась мерцательная аритмия, продемонстрировало, что риск развития ФП у больных СД был выше: 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин по сравнению с теми, у кого не был диагностирован СД [12, 13].

Гипергликемия служит характерным проявлением СД. Она вызывает дисфункцию эндотелия, негативно воздействует на функцию сосудов, уровень липидов и свертывающую систему крови [14–16]. Молекулярный механизм, с помощью которого гипергликемия и инсулинорезистентность модифицируют структуру и функцию сердца, является сложным и включает нарушение функции митохондрий и окислительный стресс, изменение процессов транскрипции и трансляции, необходимых для нормального функционирования сердца [17].

При развитии ФП происходит структурное ремоделирование сердца и сосудов как на микро-, так и на макроуровнях. Морфологически определяются увеличение размеров, перинуклеарное накопление гликогена, изменение экспрессии коннексина, фрагментация саркоплазматической сети и изменения структурных клеточных белков [18]. Все эти изменения могут стимулировать выработку прокоагулянтных факторов (фактор Виллебранда – VWF, растворимый Р-селектин и др.). При обследовании больных с ФП были выявлены повышенные по сравнению с нормой ($p < 0,001$) уровни VWF и растворимого Е-селектина, который вырабатывается клетками эндотелия при повреждении, в том числе вызванном воспалением [19, 20]. Уровни VWF, играющего важную роль в коагуляции крови, коррелировали с прогрессированием заболевания и дисфункцией эндотелия [21, 22]. Возможной причиной такого ремоделирования, приводящего к нарушениям сократимости мышечных волокон предсердий, является снижение активности кальциевых каналов L-типа [18]. Ионный дисбаланс,

возникающий в результате дисфункции кальциевых каналов, влечет за собой снижение скорости укорочения мышечных волокон, что и проявляется контрактильной дисфункцией [23].

В Рекомендациях по СД, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC [24] подчеркивается, что у больных СД 2-го типа резистентность к инсулину и гипергликемия участвуют в патогенезе протромботического состояния, приводя к повышенному образованию конечных продуктов гликирования и гликированию мембранных протеинов клеток крови, увеличивая уровни ингибитора активатора плазминогена-1, факторов VII и XII, фибриногена, снижая уровень тканевого активатора плазминогена. Все это приводит к угнетению процессов фибринолиза, провоцируя тромботические и тромбоэмболические состояния [24].

Гиперреактивность тромбоцитов приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений СД. Гипергликемия приводит к изменению тромбоцитарного гомеостаза кальция и повышенной секреции проагрегантных факторов [24]. Более того, вызванное гипергликемией повышение количества гликопротеидов (Ib и Ib/IIIa) и Р-селектина, усиленная работа сигнального пути $P2Y_{12}$ являются ключевыми элементами высокого риска развития атеротромбоза при СД и 1-го, и 2-го типов [24]. Таким образом, сочетание СД и ФП значительно ухудшает клиническое состояние и прогноз для пациентов.

Одним из грозных осложнений СД и ФП является инсульт. По данным авторов Фрамингемского исследования, атрибутивный риск развития ФП для инсульта составлял 1,5% у лиц в возрасте 50–59 лет и 23,5% в возрасте 80–89 лет [25].

Простейшей шкалой стратификации риска развития инсульта при ФП и СД является CHADS₂ [26, 27]. Оценка риска по CHADS₂ включает следующие параметры: застойная СН, артериальная гипертония, возраст ≥ 75 лет, СД, предыдущий инсульт или транзиторная ишемическая атака. Шкала широко использовалась из-за ее практической и относительной точности, однако она классифицирует большую долю пациентов как имеющих «промежуточный риск» [27]. Схема Фрамингемского исследования широко не используется из-за ее сложности. В последнее время осуществлен переход от выявления пациентов с высоким риском к определению пациентов с низким риском, т. е. не нуждающихся в антикоагулянтной терапии. Это смещение акцента привело к разработке системы оценки CHA₂DS₂-VASc (параметры: застойная СН, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или от 65 до 74 лет, СД, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сосудистые заболевания, женский пол) [28, 29]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования у 469 пациентов, госпитализированных по поводу ФП (возраст $63,7 \pm 12,2$ го-

да; мужской пол 69,1%), наблюдавшихся от 2 до 12 лет. Анализ выживаемости Каплана–Мейера выявил значительное отрицательное влияние каждого компонента оценки по CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc на выживаемость, за исключением инсульта (незначительное влияние) и женского пола (связан с лучшей выживаемостью). Более высокие оценки прогнозировали более высокую смертность от всех причин (в пределах от 2,7 до 54% в течение 10 лет), при этом авторы сделали вывод, что шкала CHA₂DS₂-VASc не более прогностически значима, чем шкала CHADS₂ [29].

Одной из причин необходимости дальнейшего уточнения стратификации риска при ФП является риск кровотечения при пероральной антикоагуляции. Это в сочетании с риском развития инсульта усложняет принятие решения по проведению антикоагулянтной терапии. Оценка HAS-BLED (артериальная гипертензия, нарушение функции печени/почек, инсульт, кровотечение, лабильное международное нормализованное отношение – МНО, пожилой возраст, взаимодействия лекарственных препаратов и др.) была разработана для дальнейшего содействия принятию этого решения. Согласно калибровочному анализу, шкала HAS-BLED превосходит показатели CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc для прогнозирования кровотечения [30, 31]. Шкалы HAS-BLED и HAS-BED позволяли определять пациентов с высоким риском развития кровотечений точнее, чем шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [32].

Необходимо отметить, что согласно рекомендациям ESC от 2016 г., использование шкал для оценки риска кровотечений должно быть рассмотрено у пациентов с ФП, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) с целью выявления модифицируемых факторов риска больших кровотечений. Высокие оценки по шкале HAS-BLED не должны рассматриваться как основание для отказа от назначения, отмены или выбора определенного антикоагулянта, за исключением противопоказаний, описанных в инструкциях к ППОАК [33]. Наличие факторов риска кровотечений, таких как прием нестероидных противовоспалительных препаратов или ацетилсалициловой кислоты (АСК), неконтролируемое артериальное давление, увеличивают риск развития осложнений в 1,8 раза, а злоупотребление алкоголем увеличивает риск кровотечений в 2,4 раза [34].

Часто ФП протекает бессимптомно, субклинически, однако у пациентов с имплантированными устройствами (кардиостимулятор, дефибрилляторы) наличие ФП, включая субклиническую и пароксизмальную ФП, может быть точно оценено. Недифференцированная тахикардия предсердий, записанная подобными устройства-

ми (предсердная частота >190 уд/мин), длящаяся более 6 мин, была ассоциирована с ФП (ОР 5,56 при 95% ДИ от 3,78 до 8,17) и риском развития ишемического инсульта (ОР 2,50 при 95% ДИ от 1,28 до 4,89) [35]. Риск развития инсульта при ФП модулируется такими факторами, как возраст, артериальная гипертензия, СД, анамнез (инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболии), сосудистые заболевания, СН и женский пол [35]. По данным мета-анализа 102 проспективных исследований, СД ассоциировался с повышением риска развития ишемического инсульта в 2,27 раза по сравнению с таковым в отсутствие СД [36]. По сравнению с лицами с инсультом без ФП у пациентов с ФП отмечены более низкая годовичная выживаемость после инсульта и повышенный риск рецидивов инсульта [37].

ФП может привести к кардиальной дисфункции по механизму тахизависимой кардиопатии, диссинхронии и тромбоэмболических осложнений. Контроль всех связанных с сердечно-сосудистой системой факторов риска развития инсульта у пациентов с сочетанием ФП и СД – первостепенная задача для клинициста, которая находит отражение практически во всех рекомендациях [24, 33, 38–40]. Помимо оптимальной гипогликемической терапии, пациент с сочетанием СД и ФП нуждается в антикоагулянтной терапии. В настоящее время применяются дабигатран этексилат (прямой ингибитор тромбина), апиксабан, ривароксабан и эдоксабан^{*} (ингибиторы фактора Ха), варфарин (антагонист витамина К).

До сих пор ведутся споры о роли антикоагулянтов в группе пациентов, которые имеют низкую оценку (1 балл) по CHA₂DS₂-VASc. Авторы мета-анализа от 2016 г. продемонстрировали высокую гетерогенность результатов исследований [41], поэтому решение по антикоагулянтной терапии должно быть принято на основе индивидуальных особенностей пациента [39, 40]. В то же время в другом исследовании (n=8962) было выявлено, что пациенты с ФП при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балл (не связанный с полом фактор риска) имели преимущества при назначении антикоагулянтной терапии [41].

Мета-анализ 16 рандомизированных клинических исследований, включающий 9874 пациентов, был выполнен для оценки эффективности антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта при ФП. Исследования продемонстрировали эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта в сравнении с плацебо – снижение риска на 62% (95% ДИ от 48 до 72%) [24].

Исторически первыми препаратами для профилактики инсульта при ФП являются антагонисты витамина К (варфарин). Мета-анализ исследований показал,

* – Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ по состоянию на апрель 2020 г.

что применение препаратов этой группы у больных с ФП снижает риск развития инсультов по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии [42].

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.

При лечении антагонистами витамина К для профилактики инсульта, системной эмболии у пациентов с СД необходимо ориентироваться на МНО 2,0–3,0 ед. и время, в течение которого МНО находится в терапевтическом диапазоне $\geq 70\%$. В отсутствие должного контроля МНО, что довольно часто встречается в клинической практике, показатели эффективности и безопасности варфарина значительно снижаются [24].

В 2020 г. опубликован новый вариант этого руководства [40], в котором отмечается, что при пароксизмальной или постоянной ФП рекомендуется лечение ППОАК, не являющимися антагонистами витамина К (дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан[®]). При назначении ППОАК следует тщательно оценивать функцию почек у пациентов с СД, чтобы избежать передозировки из-за снижения выведения препарата [33].

Данные международного регистра REACH (наблюдение в течение 4 лет 45 227 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в том числе 19 699 пациентов с СД) свидетельствуют, что пациенты с СД имели более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с пациентами без СД (16,5 и 13,1%, соответственно; $p < 0,001$). Риск смерти от всех причин у пациентов с СД также был выше: 14,3 и 9,9%, соответственно [22]. Эти результаты были подтверждены и в исследовании ROCKET-AF [43].

Мета-анализ, выполненный К. Н. Мак и включавший 28 РКИ с участием 138 948 пациентов, показал снижение риска развития инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома на фоне терапии ривароксабаном на 22% в сравнении с различными препаратами контроля (АСК, низкомолекулярный гепарин – НМГ, варфарин, плацебо) [44]. Исследование Y. K. Loke и соавт., основанное на анализе 27 РКИ с участием 132 445 пациентов, продемонстрировало снижение риска развития коронарных осложнений в группе терапии ривароксабаном на 19%, а также в сравнении с различными препаратами контроля – АСК, НМГ, варфарин, плацебо (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,72 до 0,93) [45]. Значит ли это, что имеются существенные предпосылки для выбора с целью коронарной защиты пациента с ФП прямых ингибиторов

фактора Ха (конкретно ривароксабана), а не представителя класса прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана)? Возможно, поскольку ривароксабан – единственный препарат из зарегистрированных на территории России ППОАК, который имеет показание при ишемической болезни сердца и синусовом ритме [46].

Ривароксабан – наиболее широко изученный в клинических исследованиях ППОАК у пациентов с ФП и СД. В исследовании ROCKET-AF доля пациентов с сопутствующим СД составляла 40% ($n=5\,695$) от общего числа включенных в исследование. Для сравнения, в исследовании RE-LY и ARISTOTLE число пациентов с СД составляло 23 и 25% соответственно [47, 48]. Анализ результатов исследования ROCKET-AF показал, что эффективность и безопасность ривароксабана не зависели от наличия или отсутствия СД у пациентов с ФП [42, 43].

Анализ результатов исследования ROCKET-AF и эффективности ривароксабана у пациентов с ФП и СД продемонстрировал, что прием этого препарата характеризовался снижением ОР смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 20% по сравнению с варфарином. Ретроспективный анализ US MarketScan у пациентов с ФП и СД ($n=24\,646$) показал снижение риска не только развития инсульта и инфаркта миокарда, но и ампутаций или необходимости реваскуляризации конечностей в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и СД, что, несомненно, улучшает прогноз жизни больного [49].

Еще очень важный компонент в практике кардиолога при ведении пациента с ФП заключается в необходимости регулярной оценки функции почек. Это обусловлено тем, что ФП способствует развитию ХБП и, наоборот: у пациентов с нарушением функции почек чаще встречается ФП [50, 51].

Сочетание ФП и СД повышает риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и кровотечений, что необходимо учитывать врачу при выборе подходящей антикоагулянтной терапии.

В большинстве действующих (как международных, так и российских) рекомендаций по диагностике и лечению ФП эксперты отдают предпочтение ППОАК, а не варфарину [52, 53]. В данном случае предпочтение будет за теми препаратами, которые преимущественно выводятся не почечной экскрецией.

Необходимо отметить, что только у ривароксабана протоколом исследования было предусмотрено снижение дозы на 25% от исходной (с 20 до 15 мг/сут) на основании единственного критерия: клиренс креатинина ниже 50 мл/мин. Это существенно облегчает принятие врачом правильного решения при выборе дозы [54].

[®] – Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ по состоянию на апрель 2020 г.

Особое внимание следует обратить на то, что, например, для препарата аписабан критериями снижения дозы в рандомизированных клинических исследованиях были выбраны как минимум два из трех предложенных критериев. Использование такого правила не позволяло снизить дозу препарата при высокой концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов моложе 80 лет и массой тела более 60 кг (очевидно, что это большинство курируемых больных). Следует также отметить, что клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации являются более надежными показателями для характеристики функции почек [53].

Анализ функции почек при приеме антикоагулянтной терапии, проведенный по трем ППОАК, показал, что применение ППОАК по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (УФФП) на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ от 0,66 до 0,89; $p < 0,001$), риска удвоения уровня креатинина – на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ от 0,40 до 0,95; $p = 0,03$), риска развития острого повреждения почек – на 32% (ОР 0,68, 95% ДИ от 0,58 до 0,81; $p < 0,001$).

При этом назначение ривароксабана было связано со снижением риска УФФП на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ от 0,62 до 0,87; $p < 0,001$), риска удвоения уровня креатинина на 54% (95% ДИ от 0,28 до 0,75; $p < 0,01$) и риска острого повреждения почек – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ от 0,57 до 0,84; $p < 0,001$). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска УФФП (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,56 до 0,93; $p = 0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,40 до 0,77; $p < 0,001$).

Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении аписабана не установлено. Таким образом, терапия ривароксабаном обладала преимуществом перед лечением варфарином в отношении нежелательных влияний на почки по трем позициям: снижение риска УФФП, острого повреждения почек и удвоения уровня креатинина [55].

Заключение

Снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете является основным клиническим императивом, которому следует уделить первоочередное внимание, чтобы снизить преждевременную смертность, улучшить качество жизни пациентов. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет усугубляют течение заболевания, способствуя развитию инсультов и тромбоэмболических осложнений. Для профилактики этих осложнений могут применяться современные эффективные и безопасные препараты антитромботической терапии, в частности, наиболее изученный пероральный ингибитор фактора Ха – ривароксабан, который является доказанной альтернативой варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

PP-XAR-RU-0429-1

Статья поступила 10.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017;120(9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.117.309732
2. 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
3. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologia*. 2018;58(7):85–94. [Russian: 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
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. [Russian: 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
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: 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
6. Naser N, Dilic M, Durak A, Kulic M, Pepic E, Smajic E et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia Socio Medica*. 2017;29(4):231–6. DOI: 10.5455/msm.2017.29.231-236
7. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):157. DOI: 10.1186/s12933-019-0953-7
8. Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Prociada K, Hansen ML, Torp-Pedersen C et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):621–7. DOI: 10.1177/2047487315599892
9. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö diet and cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(2):95–102. DOI: 10.1007/s10654-009-9404-1
10. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(1):56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004

11. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(11):1325–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.755
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
13. Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2010;20(3):90–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.08.001
14. Zhang H, Xu Q, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sciences*. 2018;213:258–68. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.028
15. Silambarasan M, Tan J, Karolina D, Armugam A, Kaur C, Jeyaseelan K. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):518. DOI: 10.3390/ijms17040518
16. 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
17. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9
18. Zholbayeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching. *Creative Cardiology*. 2015;2:40–53. [Russian: Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. Креативная кардиология. 2015;2:40-53]
19. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Blann AD, Lip GYH. 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
20. Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017;95(10):1183–9. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0126
21. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babary E, Chevalier P. 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
22. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Koltsov I.A., Yasamanova A.N., Fidler M.S., Tshukin I.A. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8–2):46–52. [Russian: Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Колюцов И.А., Ясманова А.Н., Фидлер М.С., Шукин И.А. 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. 2019;119(8-2):46-52]. DOI: 10.17116/jnevro201911908246
23. Jakobi AJ, Mashaghi A, Tans SJ, Huizinga EG. Calcium modulates force sensing by the von Willebrand factor A2 domain. *Nature Communications*. 2011;2(1):385. DOI: 10.1038/ncomms1385
24. Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease EASD/ESC. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):7–61. [Russian: Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;19(3):7-61]
25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
26. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB et al. 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
27. Yang Y-W, Lee S-S, Chen C-C, Liu H-H, Tsai T-H, Lin T-H et al. CHADS₂ scores as a predictor of ischemic stroke after radical prostatectomy. *Cancer Medicine*. 2016;5(1):3–8. DOI: 10.1002/cam4.557
28. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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
29. Jastrzębski M, Stec J, Fijorek K, Pavlinec C, Czarnecka D. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict long-term mortality in patients with typical atrial flutter after catheter ablation. *Kardiologia Polska*. 2019;78(1):59–64. DOI: 10.33963/KP.15102
30. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2015;38(9):555–61. DOI: 10.1002/clc.22435
31. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):574.e13–574.e27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046
32. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Testa S, Palareti G. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED Versus CHADS₂ and CHA₂DS₂VASC Stroke and Bleeding Scores in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(7):1012–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.007
33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
34. Kirchhof P, Haas S, Amarencio P, Hess S, Lambelet M, van Eickels M et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
35. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):120–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575
36. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347
37. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–4. DOI: 10.1161/01.STR.27.10.1760
38. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
39. Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Golytsyn S.P., Egorov D.F., Popov S.V., Sulimov V.A. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. New revision - 2013. 596p. Av. at: <https://vnoa.ru/upload/Recommend2013.pdf>. [Russian: Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Попов С.В., Сулимов В.А. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция – 2013. 596с. Доступно на: <https://vnoa.ru/upload/Recommend2013.pdf>]
40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

41. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, on behalf of the Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012609
42. Avezum A, Oliveira GB de F, Diaz R, Hermosillo JAG, Oldgren J, Rippoll EF 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
43. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*. 2015;170(4):675–682. e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
44. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
45. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
46. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
47. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;196:127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141
48. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJV, Hanna M et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;1(2):86–94. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu024
49. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A, Sood NA et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(9):2107–14. DOI: 10.1111/dom.13787
50. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(9):1386–98. DOI: 10.2215/CJN.01860217
51. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082
52. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Clinical recommendations RKO, VNOA and ASSH 'Diagnosis and treatment of atrial fibrillation' 2017. 211 p. Av. at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017. 211 с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>]
53. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial 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):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
54. Obrezan A.G. Difficult issues of oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;88:68–72. [Russian: Обрезан А.Г. Трудные вопросы пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2017;88:68–72]
55. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087