

# Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный тандем

С.Р. Гиляревский<sup>1</sup>, М.В. Голшмид<sup>1</sup>, Н.Г. Бенделиани<sup>2</sup>, И.М. Кузьмина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия  
sgilarevsky@rambler.ru

## Аннотация

Результаты многих эпидемиологических исследований подтвердили гипотезу о том, что сахарный диабет (СД) представляет собой независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП), причем впервые о такой связи свидетельствуют результаты длительного проспективного Фремингемского исследования. В основе развития ФП, связанной с СД 2-го типа, лежит структурное ремоделирование предсердий, которое включает развитие фиброза в предсердии и его дилатацию. Патогенетические звенья, ответственные за развитие фиброза сердца при СД, включают несколько действующих одновременно факторов: свободнорадикальное окисление, воспаление, повышенное образование конечных продуктов гликирования, а также повышенную экспрессию факторов роста. В данной статье рассматриваются особенности клинических проявлений ФП у пациентов с СД, а также вопросы профилактики такого осложнения ФП, как инсульт головного мозга. Приводятся новые данные о роли прямых пероральных антикоагулянтов в профилактике специфических осложнений СД у пациентов с ФП.

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

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный тандем. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 48–52. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0057

## Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem

Sergey R. Gilyarevsky<sup>1</sup>, Maria V. Golshmid<sup>1</sup>, Nana G. Bendeliani<sup>2</sup>, Irina M. Kuzmina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

## Abstract

The results of many epidemiological studies have confirmed the hypothesis that diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for atrial fibrillation (AF), whereas the results of the long-term prospective Framingham Heart Study are the first evidence of such relationship. The underlying process of AF associated with type 2 DM is atrial structural remodeling, which includes atrial fibrosis and dilation. Pathogenetic links responsible for the DM-associated cardiac fibrosis include several concurrent factors: free radical oxidation, inflammation, increased formation of glycation end products, and increased expression of growth factors. This article discusses the features of the AF clinical manifestations in patients with DM, and the issues or prevention of such complications of AF as stroke. The new data on the role of direct oral anticoagulants in prevention of specific complications of DM in patients with AF are provided.

**Key words:** diabetes mellitus, atrial fibrillation, comorbidity, stroke, anticoagulants.

**For citation:** Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 48–52. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0057

## Связь между сахарным диабетом и риском развития фибрилляции предсердий

Результаты многих эпидемиологических исследований подтвердили гипотезу о том, что сахарный диабет (СД) представляет собой независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Впервые о такой связи свидетельствовали данные, полученные в ходе выполнения длительного проспективного Фремингемского исследования [1]. По данным метаанализа нескольких когортных исследований и исследований случай-контроль, у пациентов с СД на 34% повышен риск развития ФП [2]. Кроме того, имеются данные о том, что длительность течения СД также влияет на риск развития ФП. Так, по данным популяционного исследования случай-контроль, включавшего 311 пациентов с леченым СД 2-го типа (СД 2), риск

развития ФП увеличивался на 3% с каждым годом применения гипогликемических препаратов [3]. В ходе выполнения такого исследования более высокий уровень глюкозы в крови был также связан с увеличением риска развития ФП при стандартизованном отношении шансов (ОШ 1,14) при увеличении концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 1%. Недавно опубликованные результаты метаанализа свидетельствовали о том, что более высокий уровень HbA<sub>1c</sub> был статистически значимо связан с частотой развития ФП, но только по данным когортных исследований, а не данным ретроспективных исследований случай-контроль [4].

Таким образом, накоплен достаточно большой объем убедительных данных о связи между наличием СД 2 и риском развития ФП.

## Механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете

В основе развития ФП, связанной с СД 2, лежит структурное ремоделирование предсердий, которое включает развитие фиброза в предсердии и его дилатацию. Результаты большинства доклинических и клинических исследований свидетельствуют о независимой связи между СД и развитием фиброза миокарда, а также о том, что такие фибротические изменения способствуют развитию и поддержанию ФП [5]. Патогенетические звенья, ответственные за развитие фиброза сердца при СД, включают несколько действующих одновременно факторов. К ним относят свободнорадикальное окисление, воспаление, повышенное образование конечных продуктов гликирования, а также повышенную экспрессию факторов роста [5–7].

Несмотря на то что хроническая гипергликемия считается ключевым медиатором развития ремоделирования предсердий и ФП [6], применение интенсивного режима гипогликемической терапии по сравнению со стандартным не приводило к снижению частоты развития ФП [8]. Такие данные могли быть обусловлены увеличением частоты развития гипогликемии, которая приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, укорочению рефрактерного периода и увеличению риска развития ФП [9–11]. Относительно недавно были получены данные, позволяющие предположить, что в первую очередь колебания глюкозы в крови, но не изолированная гипергликемия способствуют развитию ФП при СД [12].

## Особенности клинических проявлений фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом

Для ответа на вопрос об особенностях клинических проявлений и последствий ФП у пациентов с СД будет полезно обратиться к недавно опубликованным результатам исследования Swiss-AF (Swiss Atrial Fibrillation), которое было выполнено в Швейцарии [13]. До опубликования результатов этого исследования отсутствовали определенные данные об особенностях клинических проявлений ФП в зависимости от наличия или отсутствия СД. В исследование были включены 2411 пациентов с ФП (27,4% – женщины; медиана возраста 73,6 года). Пациенты с СД реже замечали наличие клинических проявлений ФП (ОШ 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–0,92), но у них хуже было качество жизни по сравнению с пациентами без СД. Кроме того, у пациентов с СД была выше вероятность наличия таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия (ОШ 3,04; 95% ДИ 2,19–4,22), инфаркт миокарда (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,18–2,03), сердечная недостаточность (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,57–2,51), а также инсульт (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,03–1,87) и когнитивные нарушения (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,39–2,21). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с СД в меньшей степени ощущают симптомы ФП, но у них отмечается менее благоприятное качество жизни, а также боль-

шее число сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Полученные данные становятся основанием для поиска ответа на вопрос о целесообразности более активного подхода к раннему выявлению ФП у пациентов с СД 2.

## Профилактика развития инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом

СД 2 относится к известным факторам риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и сопровождается увеличением на 70% относительного риска развития инсульта [14]. В шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc СД включен в качестве одного из факторов риска развития инсульта и тромбоэмболий в сосуды большого круга кровообращения. Однако оптимальная тактика профилактики инсульта у пациентов с ФП, у которых имеется СД, до настоящего времени не установлена.

Результаты анализа в подгруппах участников с СД четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы по сравнительной оценке приема прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) и варфарина свидетельствовали в целом о сходной относительной эффективности и безопасности приема ППОАК независимо от наличия или отсутствия СД [15]. В целом у пациентов с СД применение ППОАК по сравнению с приемом варфарина приводило к снижению риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения, внутричерепного кровоизлияния и смерти от осложнений ССЗ на 20, 43 и 17% соответственно [14]. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о связи между наличием СД и менее высоким показателем TTR (Time in Therapeutic Range), т.е. меньшей продолжительностью периода, в течение которого международное нормализованное отношение соответствует рекомендуемому диапазону от 2,0 до 3,0 [16]. Очевидно, что у пациентов с ФП и СД при оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла и более следует рекомендовать прием ППОАК в отсутствие механического протеза клапанов сердца или гемодинамически значимого митрального стеноза.

Мнение об обоснованности приема антикоагулянтов у пациентов с СД и ФП при оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 балл не столь однозначно. С другой стороны, результаты недавно выполненного обсервационного исследования свидетельствовали о том, что продолжительность СД, превышающая 3 года, становится независимым прогностическим фактором риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП (относительный риск – ОР 1,74; 95% ДИ 1,10–2,76) [17]. Более того, в ходе выполнения проспективного многоцентрового исследования были получены данные о том, что в группе пациентов с СД 2, у которых имеется потребность в применении инсулина, примерно в 2,5 раза повышен риск развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения в течение 1 года по сравнению с пациентами, у которых нет потребности в применении инсулина (ОР 2,99; 95% ДИ 1,49–5,87) [18]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что длительность течения СД

и потребность в инсулине могут быть факторами, которые указывают на преимущество приема антикоагулянтов даже в отсутствие других факторов риска развития тромбоэмболических осложнений [19].

### **Новые данные о роли прямых пероральных антикоагулянтов в профилактике специфических осложнений сахарного диабета у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Известно, что применение ППОАК, а не варфарина считается тактикой 1-го ряда для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с ФП неклапанной природы. Могут ли пациенты с СД 2 получить дополнительные преимущества за счет применения ППОАК? Ответ на такой вопрос недавно был получен в ходе выполнения крупного наблюдательного исследования [20]. Исследование основывалось на анализе национальной базы данных страхования Тайваня, в которой содержалась информация о пациентах с СД и ФП, которые в период с 2012 по 2017 г. начинали принимать ППОАК ( $n=19\,909$ ) или варфарин ( $n=10\,300$ ). Результаты исследования свидетельствовали о том, что у пациентов, которые принимали ППОАК, по сравнению с пациентами, которые принимали варфарин, риск развития макрососудистых, микрососудистых осложнений и смерти был статистически значимо меньше (ОР для таких исходов составляло ОР 0,84, 95% ДИ 0,78–0,91,  $p<0,001$ ; ОР 0,79, 95% ДИ 0,73–0,85,  $p<0,001$ ; ОР 0,78, 95% ДИ 0,75–0,82,  $p<0,001$  соответственно). Таким образом, применение ППОАК по сравнению с антагонистом витамина К у пациентов с СД 2 и ФП сопровождалось снижением риска развития специфических для СД осложнений.

Представляют интерес данные, которые указывают на небольшое, но статистически значимое снижение риска, связанного с развитием острых осложнений СД, обусловленное изменением концентрации глюкозы в крови (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99;  $p=0,043$ ). Следует напомнить, что результаты ранее выполненных исследований позволяли предположить, что прием варфарина может увеличивать риск развития гипогликемии у пациентов, принимающих определенные гипогликемические препараты (например, препараты сульфонилмочевины), что могло быть обусловлено лекарственными взаимодействиями [21, 22]. Очевидна необходимость дальнейших исследований для оценки преимуществ приема определенных ППОАК при использовании разных гипогликемических средств.

### **Эффективность и безопасность приема определенных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом**

Надежно оценить эффективность приема определенных ППОАК в ходе выполнения РКИ не представляется возможным, так как доля пациентов с СД в таких исследованиях составляла от 23 до 40% [23–25]. Очевидно, что анализ в подгруппе пациентов с СД в таких случаях имеет недостаточную статистическую мощность, а его результаты могут быть случайными. В таких случаях пред-

ставляется обоснованным обращение к результатам наблюдательных исследований, которые, несмотря на определенные ограничения, связанные с самим характером таких исследований, обеспечивают существенно более высокую статистическую мощность анализа данных об эффектах приема разных ППОАК или варфарина у пациентов с СД и ФП.

Наиболее крупным современным наблюдательным исследованием, в которое были включены большое число пациентов с СД, было ретроспективное исследование ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [26]. В целом в это исследование были включены данные о 434 046 пациентах, сгруппированных в 6 когорт, подобранных по основным демографическим и клиническим характеристикам: когорту для сравнения эффектов апиксабана и варфарина ( $n=100\,977$ ), дабигатрана и варфарина ( $n=36\,990$ ), ривароксабана и варфарина ( $n=125\,068$ ), а также для сравнения апиксабана и дабигатрана ( $n=37\,314$ ), апиксабана и ривароксабана ( $n=107\,236$ ) и дабигатрана и ривароксабана ( $n=37\,693$ ). Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением риска развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения – ЭСББК (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70), для сравнения дабигатрана и варфарина ОР составило лишь 0,82 (95% ДИ 0,71–0,95), а для сравнения ривароксабана и варфарина – ОР 0,79 (95% ДИ 0,73–0,85). Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наименьшим риском развития тяжелых кровотечений (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,63), для дабигатрана ОР для сравнения с варфарином составило 0,71 (95% ДИ 0,65–0,78). Напротив, прием ривароксабана по сравнению с варфарином сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением риска кровотечений (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02–1,10).

В связи с неоднозначными результатами анализа в подгруппах пациентов с СД в соответствующих РКИ представляют большой интерес результаты анализа в подгруппе пациентов с СД в исследовании ARISTOPHANES. В отсутствие прямых сравнений эффективности и безопасности ППОАК как в целом, так и у пациентов с СД, а также учитывая ненадежные результаты анализа в подгруппах пациентов с СД, которые были включены в крупные РКИ по оценке эффектов ППОАК с варфарином, имеются веские основания обратиться к результатам соответствующего анализа данных о пациентах с СД, которые были включены в исследование ARISTOPHANES [27]. Обратимся к таким результатам.

В целом в исследовании ARISTOPHANES были включены 154 324 пациента с ФП и СД, которые были сгруппированы в 6 когорт, соответствующих по основным демографическим и клиническим характеристикам. Средняя продолжительность наблюдения за участниками составляла от 6 до 8 мес. Заранее следует отметить, что выявленные в целом в когорте участников исследования преимущества приема апиксабана были подтверждены у пациентов с СД. Так, прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением

риска развития инсульта и ЭСБКК (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,77), прием ривароксабана по сравнению с варфарином в меньшей степени снижал риск развития таких исходов (ОР 0,79; 95% ДИ 0,71–0,89), в то время как прием дабигатрана не превосходил варфарин по эффективности (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67–1,07). Снижение риска развития тяжелых кровотечений при приеме апиксабана по сравнению с варфарином также было наибольшим и совпадало с таковым во всей когорте участников исследования ARISTOPHANES (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,65), в меньшей степени снижался риск развития таких кровотечений при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,88). Однако прием ривароксабана по сравнению с варфарином не сопровождался снижением риска развития тяжелых кровотечений (ОР 1,02; 95% ДИ 0,94–1,10). Кроме того, полученные данные свидетельствовали о том, что прием апиксабана по сравнению с дабигатраном или ривароксабаном сопровождался менее высоким риском развития тяжелых кровотечений.

Наконец, недавно были получены дополнительные подтверждения преимуществ приема апиксабана по сравнению с ривароксабаном у пациентов с СД 2 и ФП в условиях современной клинической практики. В марте 2022 г. опубликованы результаты анализа исследовательской базы данных для изучения клинической практики Соединенного Королевства, в которой была доступна информация о пациентах с СД 2 и ФП, которые начали прием апиксабана (n=11 561) или ривароксабана (n=8265) в период между 2013 и 2020 г. [28]. Для учета вмешивающихся факторов использовали шкалы для оценки предпочтительного назначения определенных препаратов (propensity score), а также взвешивание стандартизованных отношений смертности. Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием апиксабана и ривароксабана сопровождался сходным риском развития инсульта (ОР 0,99; 95% ДИ 0,79–1,23), но при приеме апиксабана на 32% был меньше риск развития тяже-

лых кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,59–0,78). Следует отметить, что риск развития осложнений, обусловленных поражением сосудов нижних конечностей, статистически значимо не различался в группе апиксабана и ривароксабана (ОР 0,75; 95% ДИ 0,54–1,10). Таким образом, результаты еще одного современного наблюдательного исследования указывают на сходный риск развития инсульта, но существенно меньший риск развития тяжелых кровотечений при применении апиксабана по сравнению с приемом ривароксабана у пациентов с СД 2 и ФП.

## Заключение

Таким образом, имеется большое число доказательных данных, которые позволяют считать СД важным фактором риска развития как ФП, так и тромбоэмболических осложнений у пациентов с развившейся ФП. Накопилось большое число доказательных данных, которые позволяют считать обоснованным своевременное назначение ППОАК с целью эффективного снижения риска развития инсульта и тромбоэмболий в сосуды большого круга кровообращения. Более того, получены данные о том, что именно применение ППОАК, а не антагонистов витамина К у пациентов с ФП может иметь дополнительные преимущества у пациентов с СД, так как использование таких средств влияет не только на риск развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения, но и на специфичные осложнения СД. Результаты нескольких современных наблюдательных исследований свидетельствуют о сходной или более высокой эффективности приема апиксабана по сравнению как с варфарином, так и с другими ППОАК у пациентов с ФП и СД, а также во всех случаях о более высокой безопасности использования апиксабана по сравнению с любыми другими пероральными антикоагулянтами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
- 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 (1): 56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
- Dublin S, Glazer NL, Smith NL et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25 (8): 853–8. DOI: 10.1007/s11606-010-1340-y
- Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P et al. Serum glycosylated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0170955. DOI: 10.1371/journal.pone.0170955
- Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.12.011
- Liu C, Fu H, Li J et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12 (7): 543–50. DOI: 10.5152/akd.2012.188
- Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19 (4): 415–20. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x
- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014; 114 (8): 1217–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045
- Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2017; 18 (6): 410–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938
- Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care* 2016; 39 (S 2): 205–9. DOI: 10.2337/dcS15-3014
- Ko SH, Park YM, Yun JS et al. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2018; 32 (2): 157–63. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009
- Saito S, Teshima Y, Fukui A et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res* 2014; 104 (1): 5–14. DOI: 10.1093/cvr/cvu176
- Bano A, Rodondi N, Beer JH et al. Association of Diabetes With Atrial Fibrillation Phenotype and Cardiac and Neurological Comorbidities: Insights From the Swiss-AF Study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10 (22): 840. DOI: 10.1161/JAHA.121.021800
- Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16 (2): 113–30. DOI: 10.1038/s41569-018-0080-2
- Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018; 35 (5): 548–56. DOI: 10.1111/dme.13600
- Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J et al. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients

- with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112 (4): 509–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.013
17. Ashburner JM, Go AS, Chang Y et al. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (3): 239–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.080
  18. Patti G, Lucerna M, Cavallari I et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (4): 409–19. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.069
  19. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (8): 1107–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.020
  20. Huang H-K, Liu PP-S, Lin S-M et al. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Different Oral Anticoagulants. *Ann Intern Med* February 2022: h6223. DOI: 10.7326/M21-3498
  21. Romley JA, Gong C, Jena AB et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015; 351: h6223. DOI: 10.1136/bmj.h6223
  22. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB et al. Serious Hypoglycemia and Use of Warfarin in Combination With Sulfonylureas or Metformin. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105 (1): 210–8. DOI: 10.1002/cpt.1146
  23. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Hear J – Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1 (2): 86–94. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu024
  24. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196 (2): 127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141
  25. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL 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 Fibril. *Am Heart J* 2015; 170 (4): 675–82.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
  26. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
  27. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (5): 929–43. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.032
  28. Roy Chowdhury K, Michaud J, Yu OHY et al. Effectiveness and safety of apixaban vs. rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 2022 Mar 15. DOI: 10.1055/a-1798-2116

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Гиляревский Сергей Руджеревич** – д-р мед. наук, проф., проф. группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отд. организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ», проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

**Sergey R. Gilyarevsky** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

**Голшмид Мария Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

**Maria V. Golshmid** – Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

**Бенделиани Нана Георгиевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния ИКИСХ КДЦ ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

**Nana G. Bendeliani** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

**Кузьмина Ирина Михайловна** – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

**Irina M. Kuzmina** – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.04.2022