

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

# Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: прямые оральные антикоагулянты или варфарин?

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев, Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россо лимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета (СД), нередко встречающееся в клинической практике, ассоциируется со значительным дополнительным увеличением риска инсульта и системных эмболий, а также инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений. По данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований, в том числе ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF, в которых изучались эффективность и безопасность ривароксабана, дабигатрана, апиксабана и эдоксабана, соответственно, у пациентов с ФП, лечение прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) у больных с сопутствующим СД привело к снижению частоты инсульта или системных эмболий на 20% по сравнению с варфарином (0,80, 95% ДИ 0,63-0,93). Кроме того, ПОАК имели преимущества перед варфарином по эффективности и безопасности в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП и хронической болезнью почек, которая часто развивается у больных СД. При выборе ПОАК и его дозы у пациентов с СД следует учитывать наличие и степень ухудшения функции почек.

**Ключевые слова.** *Фибрилляция предсердий, сахарный диабет, инсульт, системные эмболии, прямые оральные антикоагулянты.*

**Для цитирования:**  
Моисеев С.В. Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: прямые оральные антикоагулянты или варфарин? *Клин фармакол тер* 2019;28(3):5-13. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-5-13.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — это самая частая стойкая аритмия в клинической практике. Частота развития ФП резко увеличивается с возрастом и достигает 17,4% у людей старше 85 лет [1], поэтому по мере увеличения продолжительности жизни населения можно ожидать дальнейшего увеличения распространенности ФП [2]. ФП не только вызывает ухудшение качества жизни пациентов, но и

сопровождается повышенным риском развития инсульта и системных эмболий, сердечной недостаточности и смерти [3]. ФП часто сочетается с артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек (ХБП), а также сахарным диабетом (СД), который вызывает структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий и способствует развитию и прогрессированию ФП. СД относится к числу основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а сочетание СД и ФП ассоциируется с дополнительным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [4].

Эффективным методом профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП является применение антикоагулянтов, в то время как в клинических исследованиях антиаритмическая терапия или более жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имели преимуществ перед более “консервативными” подходами к лечению [3], а в рандомизированном исследовании SABANA катетерная абляция не снижала риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инсульт, серьезное кровотечение или остановку сердца, по сравнению с медикаментозной терапией [5]. В обзоре литературы рассматриваются результаты применения варфарина и прямых оральные антикоагулянты (ПОАК) у пациентов с ФП, сочетающейся с СД.

### Механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете

ФП встречается по крайней мере у 10-20% больных СД [6]. По данным крупного исследования, проводившегося на основании

анализа базы данных Американской администрации по делам ветеранов, частота ФП и трепетания предсердий среди 293 124 больных СД составила 18,9%, а среди 552 624 пациентов с артериальной гипертонией, но без СД была в 1,5 раза ниже – 12,8% ( $p < 0,0001$ ) [7]. С другой стороны, СД был выявлен у 17,7% из 326 832 больных с неклапанной ФП, включенных в шведский национальный регистр в 2006–2012 гг. [8].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что СД примерно в 1,5 раза увеличивает риск развития ФП. По данным мета-анализа когортных исследований и исследований случай-контроль в целом более чем у 100 000 пациентов с ФП и почти 1 700 000 контрольных пациентов [6], ФП встречалась в среднем у 12,7% больных СД, который ассоциировался с увеличением риска развития аритмии примерно на 40% (относительный риск 1,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,10–1,75). В другом мета-анализе, в который были включены более 8 млн пациентов, СД сопровождался увеличением риска развития ФП на 49% (относительный риск 1,49, 95% ДИ 1,24–1,79) [9].

Увеличение частоты ФП у больных СД может объясняться различными причинами, в частности наличием других факторов риска, таких как пожилой возраст, ожирение или артериальная гипертония, которые имеются у большинства пациентов с нарушениями углеводного обмена. Тем не менее, после исключения из мета-анализа Xiong и соавт. исследований, в которых не учитывались сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, степень ассоциации между СД и ФП оставалась статистически значимой, хотя и несколько уменьшилась (относительный риск 1,23, 95% ДИ 1,03–1,46).

Более длительное сохранение нарушений углеводного обмена сопровождается более значительным увеличением риска развития ФП. Например, Dublin и соавт. показали, что при длительности СД менее 5 лет риск развития аритмии увеличился на 7%, а при длительности заболевания 5–10 лет и более 10 лет – на 51% и 64%, соответственно [10].

Косвенным подтверждением непосредственной роли СД в патогенезе ФП могут служить результаты клинических исследований сахароснижающих препаратов. Например, по данным мета-анализа 3 рандомизированных клинических исследований и 4 наблюдательных исследований более чем у 130 000 больных СД, лечение тиазолидиндионом ассоциировалось со снижением риска развития ФП на 27% по сравнению с контролем [11].

СД вызывает структурное и электрическое ремоделирование предсердий, в основе которого лежит прогрессирующий интерстициальный фиброз [12]. Отложение коллагена в миокарде и дилатация предсердий приводят к замедлению предсердной проводимости и нарушению распространения электрических импульсов, что может привести к формированию феномена *re-entry* [13], кото-

рый является триггером ФП и способствует прогрессированию аритмии. В экспериментальных исследованиях у животных с СД выявлено также увеличение длительности предсердного потенциала действия [14,15], обусловленное изменением токов ионов калия и натрия в миокарде [12].

К возможным причинам фиброза предсердий при СД относят воспаление (окислительный стресс), повышенное образование конечных продуктов гликирования, увеличение экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  и активности ангиотензина II [16]. Причиной фиброза может быть и ожирение, которое наблюдается у большинства пациентов с СД 2 типа. Ожирение сопровождается увеличением толщины эпикардиальной жировой ткани и жировой инфильтрацией эпикарда, которые ассоциировалось с ремоделированием предсердий и увеличением частоты ФП [17]. Жировая ткань в конечном итоге замещается фиброзной (липоматозная метаплазия), что способствует прогрессированию фиброза миокарда [18]. Определенную роль в патогенезе фиброза могут играть адипокины, такие как лептин и адипонектин, которые секретируются эпикардиальным жировым слоем и выполняют сигнальные функции [19]. Жировая ткань, как и волокна коллагена, не проводит электрические импульсы, поэтому жировые инфильтраты могут вызывать появление участков циркуляции возбуждения (*re-entry*), являющихся субстратом ФП.

Интегральную роль в коммуникации клеток и проведении электрических импульсов играют коннексины, в частности Sx40 и Sx43, которые преобладают в ткани миокарда предсердий. Имеются данные, свидетельствующие об изменениях экспрессии и функции этих белков в предсердиях при СД. В миокарде предсердий крыс с СД 1 типа было выявлено снижение экспрессии Sx40 [20], дефицит которого ассоциируется с усилением аритмогенеза [21].

Определенный вклад в развитие ФП может вносить вегетативная дисфункция, часто встречающаяся при СД. У больных СД 2 типа установлена связь между нарушением функции вегетативной нервной системы, которую оценивали на основании вариабельности сердечного ритма, и бессимптомной ФП [22]. В другом исследовании скорость восстановления сердечного ритма позволяла предсказать риск развития ФП у больных СД 2 типа независимо от индекса объема левого предсердий, а также клинических факторов риска, таких как артериальная гипертония и коронарная болезнь сердца [23].

Таким образом, СД увеличивает риск развития ФП на 40–60%, что может быть следствием как метаболических, гормональных, воспалительных и других изменений, характерных для СД, так и сопутствующих факторов риска, особенно артериальной гипертонии и ожирения. В основе развития и прогрессирования ФП у больных СД лежит прогрессирующий фиброз миокарда, вызывающий структурное и электрическое ремоделирование предсердий.

### Риск инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и ФП

Необходимость в лечении антикоагулянтами у больных с ФП определяют на основании наличия факторов риска инсульта и системных эмболий, которые оценивают с помощью шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [3]. Одним из факторов риска, наряду с пожилым возрастом, инсультом в анамнезе, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, женским полом, заболеваниями сосудов, является СД. Лечение антикоагулянтами считают необходимым, если значение CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет  $\geq 2$  у мужчин и  $\geq 3$  у женщин, т.е. при наличии по крайней мере одного фактора риска, которому соответствуют 2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (возраст 75 лет и старше и инсульт в анамнезе), или по крайней мере двух факторов риска, которым соответствует один балл по этой шкале.

Если значение CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc равно 1 у мужчин или 2 у женщин, то решение о назначении антикоагулянтов рекомендуется принимать индивидуально с учетом ожидаемого снижения риска инсульта, возможного риска кровотечений и отношения пациента к анти тромботической терапии [3]. Следует учитывать и неодинаковое влияние перечисленных выше факторов на риск инсульта. Например, пожилой возраст (65-74 года – 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) ассоциируется с более высоким относительным риском инсульта и усиливает неблагоприятное влияние других факторов риска, таких как сердечная недостаточность и пол [3]. СД, по-видимому, имеет сходное неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с ФП. В крупном исследовании было сопоставлено влияние различных факторов, входящих в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, на риск развития инсульта примерно у 20 000 пациентов с ФП и значением этого индекса 1 у мужчин и 2 у женщин [24]. Все пациенты не получали анти тромботическую или антикоагулянтную терапию. В течение в среднем 5 лет частота инсульта составила 2,75% в год у мужчин и 2,55% в год у женщин. В зависимости от типа фактора риска (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 65-74 года, СД или заболевание сосудов) она варьировалась от 1,96 до 3,50% в год у мужчин и от 1,91 до 3,34% в год у женщин. Как у мужчин, так и женщин самой высокой частота развития инсульта была у пациентов в возрасте 65-74 года и больных СД. Последний ассоциировался с увеличением риска ФП в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ).

СД сам по себе значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, который при наличии ФП повышается еще в большей степени. В шведском исследовании частоту неблагоприятных исходов изучали у 326 832 пациентов с ФП, которых наблюдали в среднем в течение 3,7 лет [8]. У больных с ФП, страдавших СД, смертность, частота сердечной недостаточности, ишемического инсульта и инфаркта миокарда была достоверно выше, чем у пациентов без СД ( $p < 0,001$ ). Наличие СД сопровождалось увеличением

риска смерти (отношение шансов 1,28; 95% ДИ 1,25-1,31), комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, сердечную недостаточность, ишемический инсульт или инфаркт миокарда (1,22; 95% ДИ 1,20-1,25), и отдельных ее компонентов. При этом у больных с ФП и СД риск смерти, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности был выше риска ишемического инсульта.

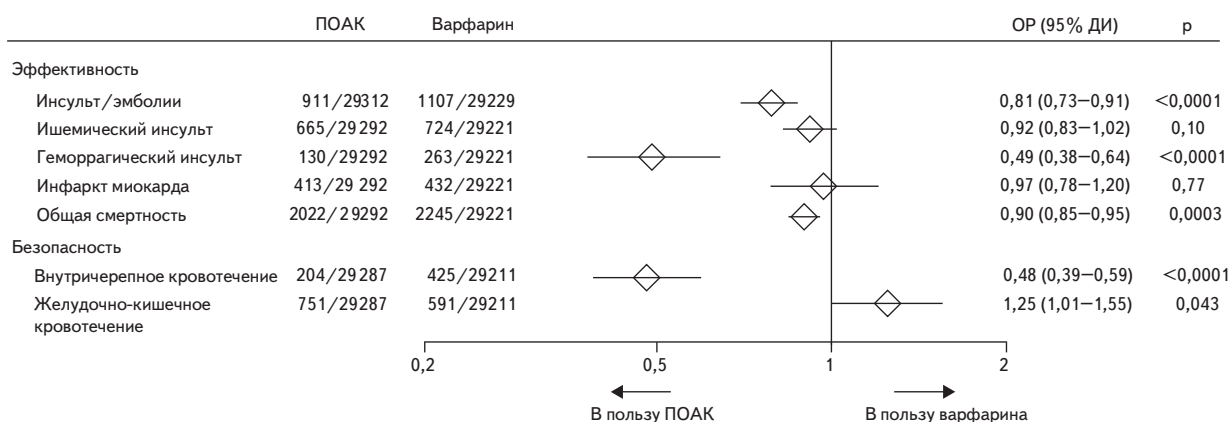
Сходные данные были получены и в других исследованиях. Например, в исследовании ADVANCE наличие ФП у больных СД 2 типа сопровождалось увеличением риска смерти от любых и сердечно-сосудистых причин на 61% и 77%, соответственно, и риска развития сердечной недостаточности на 68% по сравнению с таковым у пациентов без ФП [25]. В исследовании ACCORD развитие ФП у больных СД 2 типа ассоциировалось с увеличением риска смерти от любых причин в 2,65 раза, риска развития инфаркта миокарда в 2,1 раза и сердечной недостаточности в 3,8 раза [26].

Таким образом, СД увеличивает риск развития инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП в большей степени, чем некоторые другие факторы риска, такие как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, в то время как ФП у пациентов с СД ассоциируется с дополнительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых и любых причин.

### Эффективность и безопасность ПОАК в профилактике сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ФП и СД

ПОАК, ингибирующие фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбин (дабигатран), имеют определенные преимущества перед антагонистами витамина К (варфарином и др.) у пациентов с ФП по эффективности и безопасности и рассматриваются как препараты выбора в современных рекомендациях по лечению ФП [3]. Отсутствие необходимости в подборе дозы ПОАК и регулярном мониторинговании международного нормализованного отношения способствуют повышению приверженности к лечению и, соответственно, его эффективности. С. McHorney и соавт. проанализировали приверженность к терапии различными ПОАК и варфарином более чем у 36 000 пациентов на основании базы данных IMS [27]. В течение 6 мес доля пациентов, продолжавших прием ПОАК без перерывов (69,2-80,1%) превышала таковую в группе варфарина (64,5%). Самым высоким значением этого показателя было в группе ривароксабана, что, вероятно, связано с его назначением один раз в день, в отличие от дабигатрана и апиксабана, которые применяют два раза в день. ФП чаще всего развивается у людей пожилого и старческого возраста, принимающих различные лекарственные средства, которые могут усиливать или подавлять антикоагулянтное действие варфарина. Для ПОАК, в отличие от варфарина, характерна низкая частота взаимодействия с другими лекарственными

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА



**Рис. 1. Эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной ФП**

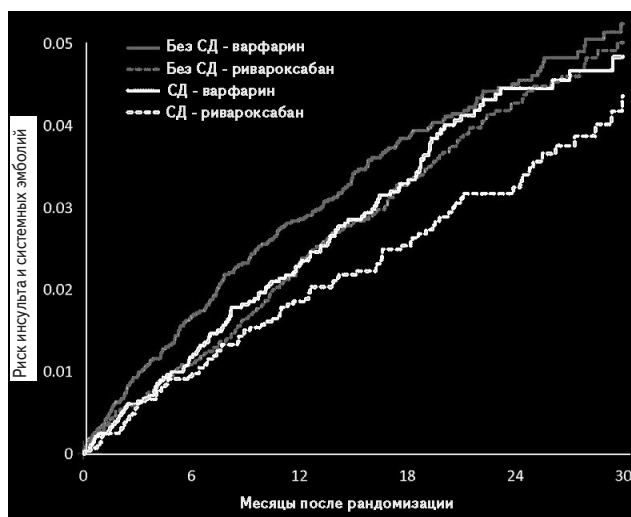
веществами, что облегчает выбор тактики лечения сопутствующих заболеваний, в том числе СД. В то же время при лечении варфарином существует угроза взаимодействия с противодиабетическими средствами. Например, в ретроспективном когортном исследовании у больных СД 2 типа была выявлена статистически значимая ассоциация между применением варфарина с глипизидом/глимепиридом и частотой госпитализаций/обращений за медицинской помощью по поводу гипогликемии, особенно в начале антикоагулянтной терапии [28].

Эффективность и безопасность ПОАК в профилактике инсульта и системных эмболий установлены в крупных рандомизированных клинических исследованиях у десятков тысяч пациентов с ФП, в том числе страдавших СД, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек и другими сопутствующими заболеваниями. С. Ruff и соавт. провели мета-анализ клинических исследований ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF, в которых изучали эффективность и безопасность ривароксабана, дабигатрана, аписабана и эдоксабана, соответственно, в целом у 71 683 пациентов с ФП [29]. Пациенты контрольных групп получали варфарин под контролем МНО. Лечение ПОАК привело к значительному снижению риска инсульта или системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином (относительный риск 0,81, 95% ДИ 0,73–0,91;  $p < 0,0001$ ), в основном за счет геморрагического инсульта, риск которого снизился на 51% (0,49, 95% ДИ 0,38–0,64;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Лечение ПОАК ассоциировалось также со значительным снижением риска смерти от любых причин на 10% (0,90, 95% ДИ 0,85–0,95;  $p = 0,0003$ ) и внутричерепных кровоотечений на 52% (0,48, 95% ДИ 0,39–0,59;  $p < 0,0001$ ). Частота больших кровоотечений при применении ПОАК достоверно снизилась на 14%, в то время как риск развития желудочно-кишечных кровоотечений увеличился на 25% (1,25, 95% ДИ 1,01–1,55;  $p = 0,04$ ).

Результаты сравнения ПОАК и варфарина не зависели от пола, возраста, клиренса креатинина, значения индекса CHADS<sub>2</sub> и других факторов. У больных СД частота инсульта или системных эмболий при лечении

ПОАК достоверно снизилась на 20% по сравнению с варфарином (0,80, 95% ДИ 0,63–0,93). Сходные результаты были получены и у пациентов без СД – снижение риска на 17% (0,83, 95% ДИ 0,74–0,93). Следует отметить, что частота инсульта или системных эмболий у больных СД была выше (3,16% у 9096 пациентов, получавших ПОАК, и 3,96% у 8990 пациентов группы варфарина), чем у пациентов без СД (3,08% из 20216 пациентов группы ПОАК и 3,73% из 20238 пациентов группы варфарина). Это означает, что при сопоставимом снижении относительного риска инсульта или системных эмболий у пациентов, страдающих и не страдающих СД, лечение ПОАК у больных СД позволяет избежать большего числа неблагоприятных исходов.

Доля пациентов с СД в исследовании ROCKET AF, в котором изучался ривароксабан (40%), превышала такую в клинических исследованиях других ПОАК, в том числе RE-LY (23%), ARISTOTLE (25%) и ENGAGE AF (36%). В исследовании ROCKET AF были включены 5 695 больных с СД [30]. У большинства из них имелись ожирение/избыточная масса тела, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, у трети – хроническая болезнь почек 3 стадии или инсульт в анамнезе. Ривароксабан применяли в стандартной дозе 20 мг один раз в сутки, которую снижали до 15 мг один раз в сутки у пациентов с низким клиренсом креатинина. В выборке больных СД частота сердечно-сосудистых осложнений была выше, чем у пациентов без СД, в частности наличие СД ассоциировалось с увеличением риска инсульта в 1,3 раза, смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,5 раза и инфаркта миокарда в 1,9 раза. У больных СД лечение ривароксабаном привело к статистически значимому снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 20%, а также к снижению риска инсульта или системных эмболий на 18% (рис. 2) и инфаркта миокарда на 18%. Частота больших кровоотечений в группах ривароксабана и варфарина была практически одинаковой, однако обращала на себя внимание тенденция к снижению риска внутричерепных кровоотечений и геморрагического инсульта при лечении ривароксабаном. Таким образом, в исследовании



**Рис. 2. Эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином в профилактике инсульта/системных эмболий у пациентов с ФП, страдавших и не страдавших СД**

ROCKET AF ривароксабан у больных СД, как и во всей выборке, по эффективности и безопасности в профилактике инсульта и системных эмболий по крайней мере не уступал варфарину.

Для профилактики инфаркта миокарда и других атеротромботических осложнений у пациентов с ФП в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) или стентирования коронарных артерий ПОАК (например, ривароксабан в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки или 10 мг один раз в сутки при сниженном клиренсе креатинина) применяют в сочетании с антитромбоцитарным препаратом (аспирином или клопидогрелом), однако после указанного срока, а также при отсутствии ОКС или чрескожных вмешательств на сосудах в анамнезе обоснована монотерапия ПОАК в стандартных дозах [31]. Хотя эффективность ПОАК в профилактике инфаркта миокарда у больных с ФП специально не изучалась, ее оценивали на основании результатов крупных клинических исследований препаратов этой группы. В исследовании RE-LY при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки было выявлено недостоверное увеличение риска развития инфаркта миокарда по сравнению с варфарином (1,27, 95% ДИ 0,94-1,71,  $p=0,12$ ) [32,33]. В исследованиях ингибиторов фактора Ха была отмечена тенденция к уменьшению риска развития инфаркта миокарда по сравнению с варфарином, например, в исследовании ROCKET AF относительный риск инфаркта миокарда при применении ривароксабана недостоверно снизился на 19% (0,81, 95% ДИ 0,63-1,06) [34,35]. Сходная тенденция к снижению риска развития инфаркта миокарда при применении ривароксабана отмечена и у пациентов с сопутствующим СД.

По данным мета-анализа 29 клинических исследований ( $n=138\ 948$ ), в которых изучали эффективность ПОАК в лечении и профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерий или профилак-

тике инсульта у пациентов с ФП [36], риск развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном был выше по сравнению с контролем (относительный риск 1,30; 95% ДИ 1,04-1,63;  $p=0,021$ ). Лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска развития ОКС (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89;  $p<0,001$ ), а при применении апиксабана риск инфаркта миокарда существенно не изменился. Необходимо учитывать, что исследования, включенные в этот мета-анализ, были неоднородными не только по показаниям к назначению антикоагулянтов, но и по длительности наблюдения (от одной недели до 2 лет) и препаратам, применявшимся в контрольных группах (плацебо, аспирин, варфарин, эноксапарин). Соответственно, интерпретировать полученные данные следует осторожно.

Эффективность ПОАК изучалась также в клинических исследованиях, которые проводились в обычной клинической практике. W. Baker и соавт. сравнивали эффективность ривароксабана и варфарина в профилактике основных сердечно-сосудистых исходов (ишемического инсульта или инфаркта миокарда) и ишемических осложнений со стороны конечностей (ампутации или необходимости в реваскуляризации) почти у 25 000 больных с ФП и СД [37]. Медиана возраста пациентов составила 70 лет, индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 4, длительности наблюдения — 1,4 года. Лечение ривароксабаном ассоциировалось с достоверным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с варфарином на 25% (отношение шансов 0,75, 95% ДИ 0,59-0,96). Риск ишемического инсульта снизился на 17%, а инфаркта миокарда — на 23%, хотя этот эффект в обоих случаях не достиг статистической значимости. В группе ривароксабана было отмечено также достоверное снижение риска развития ишемических осложнений со стороны конечностей на 63% (отношение шансов 0,37, 95% ДИ 0,21-0,65) за счет снижения частоты ампутаций (0,20, 95% ДИ 0,06-0,69) и эндоваскулярных вмешательств (0,27, 95% ДИ 0,11-0,67), в то время как частота хирургических реваскуляризации достоверно не отличалась между группами. Частота больших, внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина.

Подтверждением эффективности ривароксабана в профилактике инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений могут служить результаты исследования COMPASS, в котором присоединение этого препарата в дозе 2,5 мг два раза в сутки к аспирину у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий привело к достоверному снижению риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24% по сравнению с монотерапией аспирином [38]. В это исследование включали пациентов без ФП, а доза ривароксабана была ниже дозы, рекомендуемой для профилактики инсульта и эмболических осложнений у больных с ФП (20 мг один раз в сутки или 15 мг один

раз в сутки при снижении клиренса креатинина <50 мл/мин).

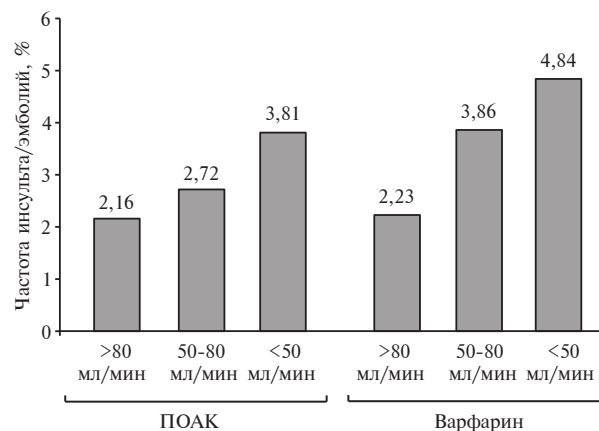
### Эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ФП и диабетической нефропатией

При анализе показаний и противопоказаний к назначению антикоагулянтов пациентам с СД и ФП, выборе препарата и его дозы следует учитывать, что СД часто осложняется развитием нефропатии. По данным американского эпидемиологического исследования NHANES, частота ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или альбуминурия/протеинурия) у 2279 пациентов с СД составила 25% [39]. При этом снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (т.е. ХБП 3 стадии) было выявлено у 12% больных. Хотя ХБП не относится к числу факторов риска, которые учитываются при расчете индекса по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, тем не менее, снижение СКФ ассоциируется с увеличением риска инсульта и, соответственно, служит дополнительным основанием для антикоагулянтной терапии [40]. С другой стороны, пользу антикоагуляции у больных ХБП теоретически может нивелировать повышенный риск кровотечения [41]. Кроме того, необходимо учитывать изменения фармакокинетики ПОАК при нарушении функции почек, так как все эти препараты частично выводятся почками – в большей степени дабигатран (80%) и в меньшей степени ривароксабан (33%) и апиксабан (27%) [42].

Дабигатран не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Дозу ривароксабана следует снизить с 20 до 15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, а дозу апиксабана – с 5 мг два раза в сутки до 2,5 мг два раза в сутки при увеличении сывороточного уровня креатинина ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) у пациентов в возрасте ≥80 лет или с массой тела ≤60 кг. Ривароксабан и апиксабан в сниженных дозах могут быть использованы у пациентов с ХБП не только 3, но и 4 стадии, хотя их польза у пациентов с более тяжелым нарушением функции почек не установлена.

В крупные контролируемые исследования, в которых изучались ПОАК, не включали больных с клиренсом креатинина <25-30 мл/мин (т.е. ХБП 4-5 стадии). В то же время в регистрационных исследованиях принимали участие пациенты с ХБП 3 стадии, у которых отдельно анализировали результаты антикоагулянтной терапии. Следует отметить, что в клинических исследованиях функцию почек оценивали на основании клиренса креатинина, который рассчитывали по формуле Кокрофта-Гоулта.

F. Del-Carpio Munoz и соавт. оценивали эффективность и безопасность ПОАК в профилактике инсульта и системных эмболий в зависимости от функции почек на основании мета-анализа исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF (n=58 338) [43]. С учетом СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Гоулта, были выделены когорты пациентов с нормальной функцией почек (СКФ >80 мл/мин), легким (СКФ



**Рис. 3. Частота инсульта и системных эмболий (%) у пациентов, получавших ПОАК или варфарин, в зависимости от СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Гоулта (мл/мин)**

50-80 мл/мин) и умеренным (СКФ <50 мл/мин) нарушением функции почек. Ухудшение функции почек сопровождалось прогрессирующим увеличением частоты инсульта и системных эмболий (рис. 3). Сходные результаты были получены при анализе частоты кровотечений. У пациентов с нормальной функцией почек частота инсульта и системных эмболий при лечении ПОАК или варфарином была сопоставимой, однако в группе ПОАК было выявлено небольшое но статистически значимое снижение риска больших кровотечений на 13% (относительный риск 0,87, 95% ДИ 0,76-0,99). В то же время у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек лечение ПОАК ассоциировалось с достоверным снижением риска как инсульта и системных эмболий на 20-25% (0,75, 95% ДИ 0,66-0,85 и 0,80, 95% ДИ 0,68-0,94, соответственно), так и больших кровотечений на 13-20% (0,87, 95% ДИ 0,79-0,95 и 0,80, 95% ДИ 0,71-0,91, соответственно) по сравнению с варфарином. Таким образом, результаты мета-анализа показали достоверное преимущество ПОАК перед варфарином по эффективности и безопасности у пациентов с ФП и легким и умеренным нарушением функции почек. Соответственно, снижение функции почек у пациентов с ФП и СД является дополнительным доводом в пользу выбора ПОАК, а не варфарина.

Более того, лечение антагонистами витамина К само по себе может вызвать развитие острого почечного повреждения (ОПП) или прогрессирование ХБП. В 2009 году были описаны 9 случаев нефропатии, ассоциированной с варфарином, которая характеризовалась развитием ОПП на фоне увеличения МНО >3,0 при лечении варфарином [44]. При биопсии почки у всех пациентов были выявлены кровоизлияния в клубочках и обструкция канальцев эритроцитарными цилиндрами. Позднее S. Brodsky и соавт. провели ретроспективный анализ 103 больных с ХБП, получавших варфарин [45]. У 18 (37%) из 49 пациентов, у которых регистрировалось увеличение МНО более 3,0, было отмечено необъяснимое увеличение сывороточного уровня креа-

тина  $\geq 0,3$  мг/дл (в среднем на  $0,61$  мг/дл) в течение недели после подобного эпизода. У пациентов с нефропатией, ассоциированной с варфарином, наблюдалось ускоренное прогрессирование ХБП по сравнению с пациентами, у которых чрезмерная антикоагуляция не сопровождалась ОПП. Те же авторы ретроспективно оценили риск острого ухудшения функции почек при лечении варфарином у  $4006$  пациентов, у которых измеряли сывороточный креатинин при эпизодах увеличения МНО более  $3,0$  [46]. Частота предположительной нефропатии, ассоциированной с варфарином, составила  $33,0\%$  у больных с ХБП и  $16,5\%$  у пациентов без ХБП. Другими факторами риска нефропатии были пожилой возраст, СД, артериальная гипертония и сердечно-сосудистые заболевания. Развитие ОПП при лечении варфарином ассоциировалось с увеличением риска смерти в течение 1 года на  $65\%$ .

Таким образом, ОПП может быть частым осложнением терапии варфарином, особенно у пациентов с ХБП и другими факторами риска. Чрезмерная антикоагуляция, сопровождающаяся кровоизлиянием в клубочки почек, может наблюдаться при лечении не только варфарином, но и любыми другими антикоагулянтами [47]. Тем не менее, более предсказуемое действие ПОАК позволяет предположить, что лечение этими препаратами должно реже осложняться нефропатией, ассоциированной с антикоагулянтами.

Лечение антагонистами витамина К может также способствовать прогрессированию кальциноза почечных сосудов и ухудшению почечной гемодинамики за счет ингибирования внепеченочного витамин К зависящего матриксного Gla белка, который принимает участие в регуляции кальциноза [48]. Увеличение риска прогрессирования кальциноза сосудов при лечении варфарином было продемонстрировано как в экспериментальных, так и клинических исследованиях [49]. R. Leg нег и соавт. определяли частоту кальциноза клапанов сердца у  $1155$  больных с ФП, получавших и не получавших варфарин [50]. Лечение антагонистом витамина К ассоциировалось с достоверным увеличением риска кальциноза клапанов, которое оставалось статистически значимым после внесения поправки на другие факторы риска (отношение шансов  $2,59$ ;  $95\%$  ДИ  $1,92-3,51$ ). Действие ПОАК не связано с ингибированием витамина К, поэтому они не должны оказывать негативного влияния на кальциноз сосудов.

Результаты крупных ретроспективных исследований, проводившихся на основании ретроспективного анализа медицинских баз данных, показали, что лечение варфарином у пациентов с ФП ассоциировалось с более высоким риском развития ОПП и ХБП по сравнению с таковым при применении ПОАК [47]. X. Yao и соавт. ретроспективно определяли риск развития почечных исходов у  $9769$  пациентов с неклапанной ФП, получавших варфарин или ПОАК [51]. Лечение ПОАК в течение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска уменьшения СКФ по крайней мере на  $30\%$  (отношение шансов  $0,77$ ;  $95\%$  ДИ  $0,66-0,89$ ;  $p < 0,001$ ), удвое-

ния сывороточного креатинина ( $0,62$ ;  $0,40-0,95$ ;  $p = 0,03$ ) и развития ОПП ( $0,68$ ;  $0,58-0,81$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с варфарином. При анализе трех ПОАК по отдельности улучшение почечного прогноза было выявлено при применении ривароксабана и дабигатрана, но не аписабана. Сходные данные были получены в очень крупном тайваньском исследовании, в которое были включены  $14699$  пациентов с ХБП и  $60522$  больных без ХБП, которым проводилась терапия различными ПОАК или варфарином в связи с наличием неклапанной ФП [52]. Лечение ривароксабаном, дабигатраном или аписабаном по сравнению с варфарином сопровождалось достоверным снижением риска развития ОПП как у больных без ХБП (на  $27-35\%$ ), так и у пациентов с ХБП (на  $46-50\%$ ).

Ограничением указанных исследований был ретроспективный дизайн, в то время как в проспективных контролируемых исследованиях влияние антикоагулянтной терапии на почечные исходы у пациентов с ФП специально не изучалось. Тем не менее, анализ *post hoc* результатов исследований ROCKET AF и RE-LY показал, что лечение ривароксабаном и дабигатраном, соответственно, сопровождается более медленным снижением СКФ по сравнению с варфарином [53,54]. В исследовании ROCKET AF частота ухудшения функции почек, характеризовавшегося снижением клиренса креатинина по крайней мере на  $20\%$ , была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина ( $26\%$  и  $27\%$ , соответственно), однако средний клиренс креатинина снизился в большей степени при применении варфарина ( $p < 0,001$  между группами). Ухудшение функции почек ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин ( $p = 0,026$ ). У пациентов с ухудшившейся функцией почек лечение ривароксабаном привело к снижению риска развития инсульта или системных эмболий по сравнению с варфарином ( $1,54$  и  $3,25$  события на  $100$  пациенто-лет, соответственно), в то время как частота кровотечений в этой выборке не отличалась между группами. Таким образом, ривароксабан превосходил варфарин по эффективности и обладал сопоставимой безопасностью у пациентов с ФП и ухудшающейся функцией почек.

### Заключение

СД ассоциируется с увеличением риска развития ФП примерно в  $1,5$  раза. Частично этот эффект опосредуется сопутствующими факторами риска, такими как артериальная гипертония или ожирение, которые наблюдаются у большинства пациентов с СД 2 типа. Однако СД и сам по себе может увеличивать риск развития ФП за счет прогрессирующего фиброза миокарда, сопровождающегося структурным и электрическим ремоделированием предсердий. Сочетание ФП и СД ассоциируется со значительным дополнительным увеличением риска инсульта и системных эмболий, а также других сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда. Результаты мета-анализа рандо-

мизированных контролируемых исследований показали, что ПОАК у больных СД превосходят варфарин по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий и по крайней мере не уступают ему по безопасности. У пациентов с ФП и СД 2 типа, сочетающихся с ишемической болезнью сердца, ПОАК могут применяться без антитромбоцитарных препаратов. По данным мета-анализов клинических исследований, по эффективности в профилактике инфаркта миокарда ингибиторы фактора Ха, в частности ривароксабан, по видимому, имеют преимущество перед ингибиторами фактора Па (тромбина). У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек лечение ПОАК сопровождалось более низким риском развития инсульта/системных эмболий и больших кровотечений по сравнению с таковым при применении варфарина. Соответственно, у пациентов с СД, сочетающимся с ХБП, их следует считать препаратами выбора. При выборе ПОАК и его дозы у больных с ХБП следует учитывать, что ингибиторы фактора Ха (ривароксабан и аписабан) выводятся почками в значительно меньшей степени, чем дабигатран. Доводом в пользу более широкого назначения ПОАК могут служить также отсутствие необходимости в подборе дозы под контролем МНО и регулярном мониторинговании этого показателя. Низкий риск взаимодействия ПОАК с другими лекарственными средствами имеет важное значение для пациентов с СД 2 типа, которые одновременно принимают большое число препаратов, в том числе сахароснижающих, антигипертензивных, гиполипидемических и др.

#### Конфликт интересов: нет.

- Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93(5):606-12.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.
- Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights. *Front Physiol* 2019 Feb 26;10:135.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: The CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Mar 15. [Epub ahead of print].
- 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.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315-18.
- Karayiannides S, Lundman P, Friberg L, Norhammar A. High overall cardiovascular risk and mortality in patients with atrial fibrillation and diabetes: A nationwide report. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15(1):31-8.
- Xiong Z, Liu T, Tse G, et al. A machine learning aided systematic review and meta-analysis of the relative risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Front Physiol* 2018;9:835.
- Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;25:853-58.
- Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:96.
- Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights. *Front Physiol* 2019;10:135.
- Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, et al. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J Intern Med* 2016;279:428-38.
- Fu H, Li G, Liu C, et al. Probucol prevents atrial ion channel remodeling in an alloxan-induced diabetes rabbit model. *Oncotarget* 2016;7,83850-58.
- Li B, Pan Y, Li X. Type 2 diabetes induces prolonged P-wave duration without left atrial enlargement. *J Korean Med Sci* 2016;31:525-34.
- Zhang Q, Liu T, Ng CY, Li G. Diabetes mellitus and atrial remodeling: mechanisms and potential upstream therapies. *Cardiovasc Ther* 2014;32:233-41.
- Sanghai SR, Sardana M, Hansra B, et al. Indexed left atrial adipose tissue area is associated with severity of atrial fibrillation and atrial fibrosis recurrence among patients undergoing catheter ablation. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:76.
- Samanta R, Poulipoulos J, Thiagalingam A, Kovoor P. Role of adipose tissue in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2016;13:311-20.
- Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurhitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79:279-86.
- Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H86-95.
- Hagendorff A, Schumacher B, Kirchhoff S, Luderitz B, et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. *Circulation* 1999;99:1508-15.
- Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2015;29:88-92.
- Negishi K, Seicean S, Negishi T, et al. Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2013;111:748-53.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65(7):635-42.
- Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al; ADVANCE Collaborative Group. 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(9):1128-35.
- 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.
- McHorney CA, Ashton V, Lalibert F, et al. Adherence to rivaroxaban compared with other oral anticoagulant agents among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(9):980-8.
- Romley JA, Gong C, Jena AB, et al. Association between use of warfarin with common sulfonyleureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015;351:h6223.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- 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 Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015;170(4):675-82.
- Моисеев С.В. Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома. *Клин фармакол тер* 2019;28(1):18-25. [Moiseev SV. Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019; 28(1):18-25 (In Russ.)].
- Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-76.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2:e001592.
- Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, 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 Obes Metab* 2019 May 17. doi: 10.1111/dom.13787. [Epub ahead of print].
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease; COMPASS Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319-30.
- Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):1984-1990.
- Lee M, Saver JL, Chang KH, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
- Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-11.
- Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клин фармакол тер* 2015;3:5-11. [Moiseev SV, Kiyakbaev GG, Fomin VV. Novel oral anticoagulants in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2015;3:5-11 (In Russ.)].
- Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:69-75.
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1121-6.
- Brodsky SV, Collins M, Park E et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerat-



- ed progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142–6.
46. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80(2):181–9.
  47. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(12):2787–93.
  48. Luo G, Ducy P, McKee M, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;385:78–81.
  49. Chatrou M, Winckers K, Hackeng T. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* 2012;26:155–66.
  50. Lerner RG, Aronow WS, Sekhri A, et al. Warfarin use and the risk of valvular calcification. *J Thromb Haemost* 2009;7(12):2023–7.
  51. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(21):2621–32.
  52. Chan YH, Yeh YH, Hsieh MY, et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cardiol* 2018;265:83–9.
  53. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.
  54. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–93.

### Prevention of cardiovascular outcomes in diabetic patients with atrial fibrillation: direct oral anticoagulants or warfarin?

**S.V. Moiseev**

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The association of atrial fibrillation (AF) and type 2 diabetes is frequently encountered in clinical practice and results in an

increased risk of stroke, systemic embolism, myocardial infarction and other cardiovascular outcomes. Meta-analysis of the randomized clinical trials, including ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, and ENGAGE AF, which studied the efficacy and safety of rivaroxaban, dabigatran, apixaban, and edoxaban in patients with AF, showed that treatment with direct oral anticoagulants in patients with concurrent diabetes mellitus was associated with a lower risk of stroke and systemic embolism (0.80, 95% CI 0.63–0.93) compared with warfarin. Moreover, the new oral anticoagulants showed a favourable balance between efficacy and safety compared with warfarin in patients with AF and chronic kidney disease that frequently develops in diabetic patients. The presence and the severity of renal dysfunction should be taken into account when choosing the direct oral anticoagulant and its dose.

**Key words.** *Atrial fibrillation, diabetes mellitus, stroke, systemic embolism, direct oral anticoagulants.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

**To cite:** Moiseev S. Prevention of cardiovascular outcomes in diabetic patients with atrial fibrillation: direct oral anticoagulants or warfarin? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):5–13. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-5-13.