

# ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Сахарный диабет (СД) является одним из сильных независимых факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Их сочетание встречается всё чаще, создавая у пациентов высокий риск осложнений и неблагоприятного исхода. Проведены поиск и анализ 8907 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «diabetes mellitus», «atrial fibrillation», «glycemic control», «hypoglycemic therapy». В обзоре изложены современные представления о механизмах, лежащих в основе развития ФП при СД, а также о влиянии отдельных классов сахароснижающих и других препаратов на риск возникновения ФП, некоторые особенности лечения ФП при её сочетании с СД.

**Ключевые слова:** обзор, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий, сахароснижающая терапия

**Для цитирования:** Канорский С.Г., Коваленко Ю.С. Особенности развития, возможности профилактики и лечения фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):19-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27

**Контактное лицо:** Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru

## FEATURES OF DEVELOPMENT, THE POSSIBILITY OF PREVENTION AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

S.G. Kanorskii, Yu.S. Kovalenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Diabetes mellitus (DM) is one of the strongest independent risk factors for the development of atrial fibrillation (AF). Their combination is increasingly common, creating a high risk of complications and poor outcome in patients. A search and analysis of 8907 literature sources from the «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» databases was carried out for the keywords «diabetes mellitus», «atrial fibrillation», «glycemic control», «hypoglycemic therapy». The review presents current ideas about the mechanisms underlying the development of AF in DM, as well as the effect of certain classes of hypoglycemic and other drugs on the risk of AF, some features of the treatment of AF in combination with DM.

**Keywords:** review, type 2 diabetes, atrial fibrillation, hypoglycemic therapy

**For citation:** Kanorskii S.G., Kovalenko Yu.S. Features of development, the possibility of prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):19-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii; tel.: +7 918 355 82 81; e-mail: kanorskysg@mail.ru

### Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее частых хронических заболеваний, выявляемое у каждого десятого взрослого, которое вызывает инвалидизирующие осложнения и сокращает продолжительность жизни людей в глобальном масштабе [1]. Заболеваемость СД постоянно

увеличивается в связи со старением населения, распространением ожирения, а в последнее время — и под влиянием перенесённого COVID-19 [2], причём значительная часть случаев остаётся недиагностированной [3]. Под влиянием этих же факторов, а также артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) увеличивается частота выявления фибрилляции

предсердий (ФП), регистрируемой примерно у 2% населения в целом [4] и также во многих случаях остающейся нераспознанной [5]. Примерно у 15% людей с СД имеется ФП, а около 30% случаев ФП отмечается у пациентов с СД [6], который является независимым предиктором возникновения этой аритмии, повышает риск её развития почти наполовину. Последнее положение справедливо для СД 1 и 2 типа, а также для преддиабета [7]. При сочетании СД и ФП риск сердечно-сосудистой смертности повышается на 25–66% по сравнению с наличием одной из этих патологий, что обусловлено более частым развитием инсульта, прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) и СН [8].

Проведены поиск и анализ 8907 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «diabetes mellitus», «atrial fibrillation», «glycemic control», «hypoglycemic therapy». В обзоре изложены современные представления о механизмах, лежащих в основе развития ФП при СД, а также о влиянии отдельных классов сахароснижающих и других препаратов на риск возникновения ФП, некоторые особенности лечения больных с сочетанием СД и ФП.

### **Механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете**

Формирование субстрата аритмии в предсердиях больных СД возможно под действием изолированного влияния метаболических факторов на клеточном уровне, но чаще связано с факторами риска/сопутствующими заболеваниями (АГ, СН, ишемическая болезнь сердца), которые также участвуют в аритмогенезе. Хроническая гипергликемия и вариабельность уровня глюкозы в крови, особенно при многолетнем анамнезе СД, являются важными модуляторами ремоделирования предсердий и инициации ФП [9].

Ремоделирование предсердий при ФП представляет собой многокомпонентный процесс, который включает электрическую, структурную и вегетативную составляющие. Хроническое субклиническое воспаление и накопление эпикардального жира, окислительный стресс с увеличением в кровотоке количества активных форм кислорода, характерные для СД, приводят наряду с фиброзом к электромеханическим изменениям в предсердиях — дилатации и снижению их механической функции, которые поддерживают ФП [9]. Нарушается связь возбуждения и сокращения предсердий, чему способствуют действующие в качестве паракринных факторов сигнальные молекулы (цитокины, хемокины,

адипокины). Электрофизиологическое исследование предсердий выявляет у больных СД укорочение и дисперсию эффективного рефрактерного периода, замедление скорости межпредсердной и внутрипредсердной проводимости, неоднородное пространственное распределение электропроводности [10]. Двумя основными признаками структурного ремоделирования предсердий являются дилатация и фиброз. Гипергликемия стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с экспрессией факторов роста (ангиотензин II, трансформирующий фактор роста-бета1 и другие) и повышением синтеза коллагена. При гипергликемии закономерно увеличивается выработка конечных продуктов гликирования, которые посредством воздействия на специфические рецепторы RAGE активируют фактор роста соединительной ткани и диффузный интерстициальный фиброз, в том числе в левом предсердии (ЛП), что предрасполагает к ФП [11]. При СД развиваются гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка с увеличением давления его наполнения и дилатацией ЛП, способствующих ФП [9]. У больных СД повышаются симпатические и снижаются парасимпатические влияния на сердце, что приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода. Неоднородное распределение симпатической иннервации в предсердиях при СД дополнительно способствует их уязвимости к ФП [12].

### **Влияние уровня гликемии на риск возникновения фибрилляции предсердий**

Согласно результатам метаанализа 34 исследований, повышение уровня глюкозы в крови на 20 мг/дл сопровождалось линейным повышением риска ФП в 1,11 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–1,18) [13]. Другой метаанализ, объединивший 14 исследований, показал, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% было связано с повышением риска возникновения ФП в 1,13 раза (95% ДИ: 1,08–1,19) или в 1,12 раза (95% ДИ: 1,05–1,20) для пациентов с СД или без известного СД соответственно [14]. При этом нельзя исключить возможное влияние абдоминального ожирения [15] на наблюдавшуюся связь между СД, уровнем глюкозы в крови и ФП.

Учитывая важную роль гипергликемии в развитии ремоделирования предсердий, логично предположить, что полное её устранение способно наиболее эффективно предупреждать ФП. Однако интенсивный гликемический контроль не снижал частоту ФП по сравнению

со стандартным гликемическим контролем, вероятно, из-за негативных последствий колебаний гликемии, компенсирующих теоретические преимущества интенсивного лечения [16]. Периодическая гипогликемия вызывает симпатическую активацию с выбросом катехоламинов и увеличением нагрузки на сердце, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6, задержку жидкости, которые предрасполагают к развитию ФП посредством активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и растяжения предсердий [17]. По-видимому, более благоприятен стабильный контроль гликемии при СД. На это косвенно указывают результаты когортного исследования у 27 246 пациентов с СД 2 типа, показавшего, что долгосрочная вариабельность гликемии от визита к визиту была независимо связана с развитием впервые возникшей ФП [18].

### Сахароснижающая терапия и риск фибрилляции предсердий

В настоящее время для лечения СД 2 типа применяются сахароснижающие средства 7 основных групп: производные сульфонилмочевины, инсулин, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Основной целью сахароснижающей терапии СД является поддержание целевого уровня гликемии (HbA1c около 7,0), а также предотвращение колебаний уровня глюкозы в крови, способствующих ремоделированию предсердий и ФП. Учитывая принципиальные различия механизмов действия сахароснижающих препаратов, можно предположить особенности их действия на риск развития ФП [17].

Лечение СД производными сульфонилмочевины и инсулином ассоциировалось с повышенным риском ФП, вероятно вследствие гипогликемии и колебаний гликемии, а также стимуляции симпатической нервной системы, обладающих проаритмическим потенциалом [9]. Возможное объяснение связи инсулинотерапии и впервые возникшей ФП также может объясняться неэффективной коррекцией гипергликемии пероральными препаратами до перехода на инсулинотерапию, влиянием значимых сопутствующих заболеваний [19].

В крупном популяционном исследовании (n=645 710) у пациентов с СД 2 типа, не принимавших другие противодиабетические препараты, через 13 лет наблюдения приём метформина

после корректировки на влияние сопутствующих заболеваний и лекарственных средств независимо снижал риск впервые возникшей ФП (относительный риск (ОР) 0,81; 95% ДИ: 0,76-0,86;  $p<0,0001$ ). По мнению авторов работы, отмечавшийся эффект метформина мог быть связан с ослаблением окислительного стресса и миолиза клеток предсердий [20].

По результатам метаанализа 3 рандомизированных и 4 наблюдательных исследований с участием 130 854 пациентов с СД, приём тиазолидиндионов ассоциировался со снижением риска впервые возникшей ФП (ОР 0,77;  $p=0,002$ ) и рецидива ФП (ОР 0,41;  $p=0,002$ ), но только при использовании пиоглитазона (ОР 0,56;  $p=0,04$ ), но не росиглитазона (ОР 0,78;  $p=0,12$ ). Связь между применением тиазолидиндионов и частотой возникновения ФП отмечалась в объединённом анализе 4 наблюдательных исследований (ОР 0,71;  $p=0,0003$ ), но не была значимой в объединённом анализе 3 рандомизированных контролируемых исследований (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,53-1,12;  $p=0,17$ ) [21]. Несмотря на наличие у тиазолидиндионов противовоспалительного и антиоксидантного действия, их способность предупреждать ФП требует подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях.

В ретроспективном исследовании реальной клинической практики у 90 880 больных СД 2 типа, получавших метформин в качестве терапии первой линии, добавление иДПП-4 (чаще ситаглиптина) сопровождалось снижением риска впервые возникшей ФП (ОР 0,65;  $p<0,0001$ ) по сравнению с добавлением другой терапии (чаще производных сульфонилмочевины) [22]. Между тем, по данным метаанализа 6 рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, иДПП-4 существенно не влияли на риск ФП (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,78-1,17) и значительно увеличивали риск развития трепетания предсердий (ТП) (ОР 1,52; 95% ДИ: 1,03-2,24) [23].

По данным метаанализа 6 рандомизированных исследований оценки сердечно-сосудистых исходов с участием 52 821 пациентов с СД 2 типа, арГПП-1 (альбиглутид, дулаглутид, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид и эксенатид) снижали риск смерти от сердечно-сосудистых причин и фатального или нефатального инсульта, но не фатального или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с плацебо [24]. Однако другие сердечно-сосудистые исходы, такие как частота эпизодов ФП, не были тщательно изучены в этих исследованиях, что объясняет противоречивые данные литературы относительно влияния арГПП-1 на риск ФП. Известные негликемические эффекты арГПП-1 (снижение массы тела и артериального давления, антифибротический,



улучшение микроциркуляции, эндотелиальной функции и проведения по миокарду) теоретически способны уменьшить вероятность развития ФП [25]. В то же время арГПП-1 повышают частоту сердечных сокращений на 2–8 ударов в минуту по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с системной вазодилатацией и последующей рефлекторной тахикардией или прямым влиянием препаратов на вегетативную нервную систему и/или синусовый узел [25]. В связи с важной ролью гиперсимпатикотонии в иницировании и поддержании ФП [26] этот эффект способен повысить риск ФП. В ретроспективном наблюдательном исследовании у 25 117 больных СД использование арГПП-1 было независимо связано с более высоким риском возникновения ФП (ОР 2,27; 95% ДИ: 1,49–3,47) [27]. Эти данные в отношении арГПП-1 не согласуются с результатами метаанализа всех рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY, ELIXA и PIONEER), который не показал существенных различий риска случаев ФП между группами арГПП-1 и плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,70–1,23) [28]. При этом некоторые метаанализы показали, что применение арГПП-1 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами у больных СД 2 типа было связано с более низким риском ФП/ТП [29, 30]. Ограничениями этих исследований является то, что ФП не являлась их заранее заданной и контролируемой конечной точкой. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы подтвердить потенциальное аритмогенное или антиаритмическое влияние арГПП-1 и далее определить, является ли данное свойство специфичным для препарата или класс-эффектом.

Некоторые плейотропные эффекты иНГЛТ-2 (снижение артериального давления, массы тела, уровня мочевой кислоты в крови, уменьшение объема эпикардиальной жировой ткани, интерстициального объема жидкости и дилатации предсердий, повышение уровня магния в сыворотке крови) позволяют предполагать снижение риска развития ФП при их применении [31, 32]. Кроме того, иНГЛТ-2 оказывали прямое воздействие на предсердия, улучшая митохондриальное дыхание за счет снижения образования активных форм кислорода и потребления аденозинтрифосфата, ингибировали натрий-кальциевый и натрий-водородный обменники в кардиомиоцитах, что сопровождалось уменьшением гипертрофии, ремоделирования, воспаления и фиброза миокарда, улучшением его систолической функции [33, 34]. Наконец, лечение иНГЛТ-2 уменьшало симпатическую стимуляцию [35], которая также играет важную роль в развитии и поддержании ФП.

Ретроспективный анализ результатов исследования DECLARE-TIMI 58 показал снижение риска ФП/ТП (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68–0,95;  $p=0,009$ ) в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо среди участников с СД 2 типа независимо от установленного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, СН или ФП в анамнезе [36]. Однако предсердная тахикардия не была заранее запланированным контролируемым исходом в этом проекте. В метаанализе 34 исследований ( $n=63\ 166$ ) лечения иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин или эртуглифлозин) отмечалось значительное снижение риска развития ФП/ТП по сравнению с плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,95;  $p=0,008$ ) [37]. В этой работе только прием дапаглифлозина (10 исследований) был связан со значительно более низким риском ФП/ТП (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,60–0,91;  $p=0,005$ ), тогда как эмпаглифлозин (9 исследований — ОР 1,17; 95% ДИ: 0,75–1,82;  $p=0,49$ ) и канаглифлозин (8 исследований — ОР 0,81; 95% ДИ: 0,60–1,08;  $p=0,15$ ) существенно не влияли на риск этих аритмий при сравнении с плацебо [37]. В другом метаанализе 20 рандомизированных исследований с участием пациентов с СД, СН или ХБП ( $n=63\ 604$ ) применение дапаглифлозина (7 исследований), канаглифлозина (7 исследований), эмпаглифлозина (5 исследований) и эртуглифлозина (1 исследование) с периодом наблюдения от 24 до 202 недель сопровождалось значительным снижением риска возникновения ФП (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,93;  $p=0,002$ ) по сравнению с контролем [38].

Достаточно неожиданно в исследовании DAPA-HF у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка без исходной ФП дапаглифлозин существенно не снижал риск впервые возникшей ФП (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,60–1,22) [39]. Отсутствие благоприятного эффекта дапаглифлозина на риск впервые возникшей ФП у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка в этом исследовании могло быть обусловлено особенностями его дизайна. DAPA-HF являлось исследованием лечения СН, и диагноз ФП ставился на основании анамнеза или однократной 10-секундной регистрации электрокардиограммы при контрольных визитах пациентов. Низкая интенсивность мониторинга ФП могла привести к пропуску эпизодов аритмии, что известно из исследований с использованием расширенного или непрерывного мониторинга ритма сердца [40], недооценке всех случаев аритмии у пациентов без ФП в начале исследования, а также переоценке частоты впервые возникшей ФП, которая на самом деле была рецидивом этой аритмии. Рассматриваемый субанализ не имел достаточной статистической мощности из-за малого

числа пациентов с впервые возникшей ФП, а период наблюдения (медиана — 18 месяцев) мог оказаться недостаточным для реализации в полной мере кардиопротективных метаболических эффектов иНГЛТ-2 [41].

В отсутствие прямых сравнений в рандомизированных исследованиях современных сахароснижающих препаратов с целью определения их влияния на риск ФП при СД 2 типа представляют интерес результаты крупных исследований реальной клинической практики с использованием статистической методики псевдорандомизации (propensity score matching). При сравнении групп пациентов, получавших иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин;  $n=15\,606$ ) или иДПП-4 (чаще линаглиптин, реже алоглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин или ситаглиптин;  $n=12\,383$ ), отмечалось снижение риска впервые возникшей ФП в первой из них (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50–0,73;  $p<0,001$ ) [42]. Сопоставление групп больных, принимавших иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, редко канаглифлозин;  $n=16\,566$ ) или арГПП-1 (дулаглутид или лираглутид;  $n=2746$ ), также показало уменьшение риска впервые возникшей ФП в первой из них (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,54–0,97;  $p=0,028$ ) [43]. В ретроспективном когортном исследовании при сравнении 245 442 пар пациентов, получавших иНГЛТ-2 против иДПП-4, 43 682 — иНГЛТ-2 против арГПП-1 и 39 190 — арГПП-1 против иДПП-4 соответственно, иНГЛТ-2 снижали риск впервые возникшей ФП по сравнению с иДПП-4 (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,96;  $p=0,0028$ ), а также с арГПП-1 (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,63–0,88;  $p=0,0007$ ). Не выявлялось различий в риске возникновения ФП между группами арГПП-1 и иДПП-4 (ОР 1,01; 95% ДИ: 0,86–1,19;  $p=0,8980$ ). Только дапаглифлозин ассоциировался с более низким риском впервые возникшей ФП по сравнению с иДПП-4 ( $p=0,02$ ) [44]. Все 3 представленных исследования выполнялись с использованием базы данных медицинского страхования Тайваня, не учитывали изменений в медицинском статусе и коррекции лечения во время периода наблюдения, а также типичного для больных СД бессимптомного течения ФП [45], что является ограничениями проведенных работ.

При использовании общенациональных регистров в Дании, Норвегии и Швеции сопоставлялась частота впервые возникшей ФП у 79 343 пациентов, впервые начавших прием иНГЛТ-2 (чаще — дапаглифлозина и эмпаглифлозина, редко — канаглифлозина и эртуглифлозина) и 57 613 новых пользователей арГПП-1. В когорте лечения иНГЛТ-2 риск этой аритмии оказался значимо ниже (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,81–0,96) [46].

Все перечисленные данные требуют осторожной интерпретации и использования только

в качестве гипотез возможных будущих проспективных исследований иНГЛТ-2 в качестве средств профилактики и лечения ФП при СД 2 типа, а также СН.

### **Другая кардиотропная терапия при сахарном диабете и риск фибрилляции предсердий**

В зависимости от клинической ситуации пациент может принимать препараты для лечения АГ, СН, ХБП и т.д. По данным метаанализа 26 рандомизированных исследований ( $n=165\,387$ ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II способны предупреждать первый эпизод и рецидив ФП при АГ и СН вследствие уменьшения нейрогормональной активации, ремоделирования левого желудочка, растяжения ЛП, фиброза предсердий и прямых электрофизиологических эффектов (противодействие укорочению рефрактерного периода предсердий и удлинению времени внутрипредсердной проводимости) [47]. Нестероидный селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в исследовании FIDELIO-DKD снижал частоту новых случаев ФП у пациентов с ХБП и СД 2 типа (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,53–0,94;  $p=0,016$ ) [48], что может объясняться ингибированием активности альдостерона с предотвращением фиброзного ремоделирования миокарда предсердий [49]. Применение антиаритмических препаратов I и III классов для предупреждения рецидива ФП у больных СД проводится согласно действующим рекомендациям с учетом ограничений, возникающих при наличии структурной патологии сердца, СН, ишемической болезни сердца, ХБП [6].

### **Профилактика тромбоэмболии у пациентов с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий**

Тромбоэмболии, в частности ишемический кардиоэмболический инсульт, являются наиболее тяжёлыми осложнениями ФП. При наличии СД риск тромбоэмболических осложнений ФП возрастает, что объясняют гиперкоагуляцией крови в связи с активацией тромбоцитов, системным неинфекционным воспалением, окислительным стрессом и ослаблением фибринолиза [50]. В крупном когортном исследовании ( $n=37\,209$ ) при ФП и длительности СД  $\geq 10$  лет частота инсультов оказалась значительно выше (ОР 1,45; 95% ДИ: 1,16–1,82;  $p=0,001$ ) по сравнению с больными с продолжительностью СД  $< 5$  лет [51]. При пятилетнем наблюдении

за 5363 пациентами с ФП и СД уровням HbA1c <6,5%, 6,6–7,5% и >7,5% соответствовала частота тромбозэмболических осложнений 1,92, 2,66 и 2,74 на 1000 человек/год соответственно [52]. В европейском регистре PREFER ФП у больных с ФП и СД, применявших инсулин, риск инсульта/системной эмболии в течение 1 года был значительно повышен по сравнению с ФП и СД без лечения инсулином (ОР 2,96; 95% ДИ: 1,49–5,87;  $p=0,0019$ ) [53].

При оценке риска инсульта/системной эмболии по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  у мужчин и  $\geq 3$  у женщин с ФП показано лечение пероральными антикоагулянтами, предпочтительно препаратами прямого действия (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). У пациентов с СД и ФП антикоагулянтная терапия должна быть рассмотрена при риске по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  у мужчин и  $\geq 2$  у женщин с учётом особенностей каждого пациента (большой размер ЛП, высокая нагрузка эпизодами частого ритма предсердий при мониторинге электрокардиограммы по Холтеру, длительный анамнез СД, лечение инсулином) [6]. В крупных рандомизированных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином у больных с ФП (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48) 20–40% участников страдали СД 2 типа, и результаты их терапии не отличались от итогов этих работ в целом [54]. Снижение функции почек, развивающееся у больных СД, требует учёта при выборе прямого перорального антикоагулянта и его дозы [55]. Другие вмешательства или хирургические методы профилактики инсульта у больных СД с ФП (ампутация или окклюзия ушка ЛП) не имеют особых показаний по сравнению с рекомендациями у пациентов без СД.

#### **Катетерная абляция у пациентов с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий**

Раннее восстановление и поддержание синусового ритма у больных с ФП способно снизить риск инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин [56]. Для устранения ФП всё чаще применяется катетерная абляция для изоляции устьев легочных вен, которая может применяться после неудачного лечения или непереносимости антиаритмических препаратов I и III классов, а также в качестве терапии первой линии (до фармакотерапии) [6]. Среди множества факторов риска рецидива ФП после абляции (значительное увеличение ЛП, длительный анамнез ФП, пожилой возраст пациента, АГ, снижение функции почек, распространённый фиброз предсердий по данным магнитно-резонансной

томографии) присутствует и СД [9]. В European Observational Multicentre Study проанализированы результаты катетерной абляции ФП у 2504 пациентов (9% участников с СД). Процедурные осложнения (тампонада перикарда, инсульт, кровотечение, паралич диафрагмы и т.д.) встречались с аналогичной частотой у пациентов с СД и без диабета. При многофакторном анализе СД 2 типа оказался независимым предиктором рецидива ФП через год (ОР 1,39; 95% ДИ: 1,07–1,88;  $p=0,016$ ), включая эпизоды бессимптомной ФП [57]. В этой связи представляют интерес результаты рандомизированного исследования у пациентов с СД 2 типа, у которых частота рецидива ФП в течение 12 месяцев после катетерной абляции оказалась значимо ниже в группе лечения иНГЛТ-2 тофоглифлозином по сравнению с иДПП-4 анаглиптином (24% против 47% случаев соответственно;  $p=0,0417$ ) [58].

#### **Заключение и выводы для практикующих врачей**

Сочетание ФП и СД встречается всё чаще, ассоциируется с повышенной заболеваемостью (сердечная недостаточность, инсульт) и смертностью. Гипергликемия, выраженная через уровень HbA1c, и способы её коррекции существенно влияют на риск развития ФП. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать преимущество иНГЛТ-2 в сравнении с другой сахароснижающей терапией в отношении предупреждения ФП. Антикоагулянтная терапия, лечение самой ФП у больных СД должны проводиться с учётом влияния этой эндокринной патологии на систему гемостаза, функции сердца и почек пациентов.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-321. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4.
3. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
4. Čarná Z, Osmančík P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2021;70(Suppl4):S511-S525. doi: 10.33549/physiolres.934744.
5. Vio R, Giordani AS, Alturki A, Čilić V, Vitale R, China P, et al. Prevalence of asymptomatic atrial fibrillation among multimorbid elderly patients: diagnostic implications. *Minerva Cardiol Angiol.* 2022;70(5):583-593. doi: 10.23736/S2724-5683.22.05894-X.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
7. Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):24. doi: 10.1186/s12933-021-01216-7.
8. Gherasim L. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):143-152. doi: 10.26574/maedica.2022.17.1.143.
9. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
10. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol.* 2019;10:135. doi: 10.3389/fphys.2019.00135.
11. Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin.* 2021;13(1):25-35. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
12. Spartalis M, Pantelidis P, Kontogiannis C, Paschou SA, Spartalis E, Iliopoulos DC, et al. The Complex Relationship Between Diabetes and Cardiac Arrhythmias: Pathophysiology and Mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2022;28(26):2129-2130. doi: 10.2174/1381612828666220720095433.
13. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):501-511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
14. Zhao H, Liu M, Chen Z, Mei K, Yu P, Xie L. Dose-response analysis between hemoglobin A1c and risk of atrial fibrillation in patients with and without known diabetes. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227262. doi: 10.1371/journal.pone.0227262.
15. Baek Y, Yang P, Kim T, Uhm J, Park J, Pak H, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc.* 2022;6(6):e004705. doi: 10.1161/JAHA.116.004705.
16. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tschris D, Morgan T, Basile J, 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.
17. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):210-217. doi: 10.1111/dom.13512.
18. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, Yu CC, Lin LY. Higher long-term visit-to-visit glycemic variability predicts new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):148. doi: 10.1186/s12933-021-01341-3.
19. Liou YS, Yang FY, Chen HY, Jong GP. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0197245. doi: 10.1371/journal.pone.0197245.
20. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:123. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.
21. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):96. doi: 10.1186/s12872-017-0531-4.
22. Chang CY, Yeh YH, Chan YH, Liu JR, Chang SH, Lee HF, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):159. doi: 10.1186/s12933-017-0640-5.
23. Patoulas DI, Boulmpou A, Teperikidis E, Katsimardou A, Siskos F, Doumas M, et al. Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *World J Cardiol.* 2021;13(10):585-592. doi: 10.4330/wjc.v13.i10.585.
24. Qin J, Song L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):125. doi: 10.1186/s12902-022-01036-0.
25. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):916-930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
26. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural Mechanisms and Therapeutic Opportunities for Atrial Fibrillation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(1):43-47. doi: 10.14797/FVDN2224.

27. Fauchier G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Glucose-lowering drug use and new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2021;64(11):2602-2605. doi: 10.1007/s00125-021-05551-y.
28. Hamed Z, Mishriky BM, Okunrintemi V, Powell JR, Cummings DM. GLP-1 RA and atrial fibrillation in the cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(5):e3436. doi: 10.1002/dmrr.3436.
29. Shi W, Zhang W, Zhang D, Ren G, Wang P, Gao L, et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2021;18(7):1090-1096. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.007.
30. Li W, Chen X, Xie X, Xu M, Xu L, Liu P, et al. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide Receptor Agonists for Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(3):281-288. doi: 10.1097/FJC.0000000000001197.
31. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):927-935. doi: 10.1002/ehf2.12505.
32. Okunrintemi V, Mishriky BM, Powell JR, Cummings DM. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):276-280. doi: 10.1111/dom.14211.
33. Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):5. doi: 10.1186/s12933-019-0984-0.
34. Arow M, Waldman M, Yadin D, Nudelman V, Shainberg A, Abraham NG, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):7. doi: 10.1186/s12933-019-0980-4.
35. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A Systematic Review of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Sympathetic Nervous System Inhibition: An Underrated Mechanism of Cardiorenal Protection. *Cureus*. 2022;14(6):e26313. doi: 10.7759/cureus.26313.
36. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-1234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
37. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitran RD, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.
38. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(2):e145-e152. doi: 10.1097/FJC.0000000000001183.
39. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):513-525. doi: 10.1002/ehf.2381.
40. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
41. Artola Arita V, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Dapagliflozin effect on heart failure with prevalent or new-onset atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):526-528. doi: 10.1002/ehf.2443.
42. Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):188. doi: 10.1186/s12933-020-01162-w.
43. Hsiao FC, Yen KC, Chao TF, Chen SW, Chan YH, Chu PH. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Novel Glucose-Lowering Therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2493-2499. doi: 10.1210/clinem/dgac402.
44. Chan YH, Chao TF, Chen SW, Lee HF, Li PR, Chen WM, et al. The risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):118. doi: 10.1186/s12933-022-01549-x.
45. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, Cirillo M, Paolisso P, Sardù C, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):525-30. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.091.
46. Engström A, Wintzell V, Melbye M, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;dc220714. doi: 10.2337/dc22-0714. Online ahead of print.
47. Chaugai S, Meng WY, Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(4):388-404. doi: 10.1177/1074248415619490.
48. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):142-152. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.079.
49. Zhang Y, Wang J, Jiang L, Wang T, Li Z, Fu X, et al. Network meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone versus SGLT2 inhibitors on reducing new-onset of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):156. doi: 10.1186/s13098-022-00929-3.
50. Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, DeVries JH, Hermanides J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2419. doi: 10.3390/jcm10112419.



51. Abdel-Qadir H, Gunn M, Lega LC, Pang A, Austin PC, Singh SM, et al. Association of Diabetes Duration and Glycemic Control With Stroke Rate in Patients With Atrial Fibrillation and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(4):e023643. doi: 10.1161/JAHA.121.023643.
52. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GYH, et al. Glycemic Status and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus: A Danish Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(5):e007030. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007030.
53. Patti G, Lucerna M, Cavallari I, Ricottini E, Renda G, Pecan L, 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):409-419. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.069.
54. 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):548-556. doi: 10.1111/dme.13600.
55. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
56. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
57. Creta A, Providência R, Adragão P, de Asmundis C, Chun J, Chierchia G, et al. Impact of Type-2 Diabetes Mellitus on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (European Observational Multicentre Study). *Am J Cardiol.* 2020;125(6):901-906. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.037.
58. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Kitagaki R, Asakura M, Ishihara M. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1393-1404. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.004.

### Информация об авторах

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

**Коваленко Юлия Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-7236-7341, e-mail: julendo@mail.ru

### Information about the authors

**Sergey G. Kanorskii**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

**Yulia S. Kovalenko**, C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of endocrinology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7236-7341, e-mail: julendo@mail.ru

Получено / Received: 29.12.2022

Принято к печати / Accepted: 26.01.2023