

**С.А. Серик, В.И. Строна**ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков, Украина

Современные подходы к лечению фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом

Важнейшей особенностью сахарного диабета (СД) является значимая частота сердечно-сосудистых осложнений и высокий уровень смертности. В 50,3% случаев причиной смерти больных СД 2 типа являются кардиоваскулярные и только в 10% — цереброваскулярные расстройства [38]. Одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих состояний у пациентов с СД являются нарушения сердечного ритма (НСР), среди которых ведущее место занимает фибрилляция предсердий (ФП) [106, 137].

Рост распространенности ФП в развитых странах связан с увеличением удельного веса пожилого населения, широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения, совершенствованием диагностических и лечебных возможностей, увеличением продолжительности жизни кардиологических больных, а также повышением уровня осведомленности населения относительно симптомов ФП [15, 33, 67].

Результаты современных популяционных исследований подтверждают наличие общих факторов риска (ФР) развития ФП и СД (избыточная масса тела и ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия (АГ)) [111]. Когортное исследование ORBIT-AF продемонстрировало, что пациенты с ФП и СД 2 типа чаще имели ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек [36]. При этом сложно выделить изолированные взаимоотношения ФП и какого-либо из перечисленных состояний, поскольку значительная часть этих заболеваний неразрывно связана друг с другом, а медикаментозная терапия каждого из них зачастую влияет на иные сопутствующие состояния. Так, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы может быть триггерным механизмом развития как

НСР, так и СД 2 типа. Необходимо также учитывать, что препараты, применяемые в лечении сердечно-сосудистой патологии, не всегда метаболически нейтральны у пациентов с нарушениями углеводного обмена [2, 91].

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 100 тыс. пациентов с ФП и почти 1,7 млн контрольных пациентов), ФП встречалась в среднем у 12,7% больных СД, который ассоциировался с увеличением риска развития аритмии примерно на 40% (относительный риск (ОР) 1,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,10—1,75) [12]. В другом мета-анализе, в который были включены более 8 млн пациентов, СД сопровождался увеличением риска развития ФП на 49% (ОР 1,49, 95% ДИ 1,24—1,79) [130]. Согласно данным Фрамингемского исследования вероятность развития ФП у больных СД имела и гендерные различия — увеличение в течение 10 лет на 40% у мужчин и на 60% у женщин [112]. Также, интересна ассоциация между длительностью СД и выявлением ФП: более длительное течение СД сопровождается у больных многократным приростом случаев возникновения ФП [44].

В основе патогенетических механизмов развития ФП у больных СД 2 типа лежит процесс ремоделирования предсердий, который формирует “порочный круг”, обуславливающий все больше трудностей. Этот процесс затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, структурную, что приводит в конечном счете к морфологическим изменениям в предсердиях. Различные патофизиологические процессы потенциально могут быть вовлечены в аритмогенез ФП: фиброз, нейрогуморальная

активация, нарушение энергетического метаболизма кардиомиоцитов с последующим развитием миокардиальной ишемии, окислительный стресс, генетические факторы (прежде всего гены, кодирующие белок щелевых соединений-коннексонов), электролитный дисбаланс [21]. В основе всех перечисленных состояний могут лежать воспалительные процессы, в том числе, с аутоиммунным компонентом [55]. Указанные патогенетические механизмы развития суправентрикулярных НСР авторами детально описаны в предыдущей статье [4].

В настоящее время, согласно обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов, ФП следует рассматривать как полиморбидный, непрерывно развивающийся синдром, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка состояния больного, включающая оценку риска развития инсульта, тяжесть симптомов, длительность ФП, а также оценку состояния сердечно-сосудистой системы и сопутствующей патологии.

С целью разработки оптимальной тактики ведения на всех этапах лечения и наблюдения рекомендован интегрированный подход, получивший аббревиатуру «ABC-pathway», как отражение трех основных направлений лечения: «А» — антикоагулянты с целью профилактики инсульта, «В» — улучшение симптомов и «С» — оценка и контроль кардиологических и сопутствующих заболеваний. Внедрение такого подхода к медикаментозной терапии за короткий период времени способствовало снижению количества случаев инсульта/крупного кровотечения/сердечно-сосудистой смерти и оказало положительное влияние на смертность от всех причин у этой категории больных, а также ассоциировалось со снижением затрат на систему здравоохранения [81, 131].

Антикоагулянтная терапия

Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий (СЭ), которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже — в полости левого предсердия. В структуре всех тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП более 90% приходится именно на ишемический инсульт. Среди таких инсультов кардиоэмболический механизм развития имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [66].

Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак и СЭ [135]).

Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии рекомендовано оценивать риск кровотечения, выявлять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска кровотечения. Для оценки риска кровотечений предложено использовать несколько шкал, наибольшее распространение имеет шкала HAS-BLED [107]. Постоянный прием

пероральных антикоагулянтов с целью профилактики СЭ рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 [78, 121]. Наличие в анамнезе СД (дополнительно 1 балл согласно данной шкалы) увеличивает целесообразность такой терапии.

В течение длительного времени основу антитромботической терапии у больных с ФП составляли антагонисты витамина К, главным образом варфарин. Однако применение варфарина в клинической практике осложняется многочисленными взаимодействиями с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, а также необходимостью постоянного контроля показателей коагуляции [69, 93]. В настоящее время в качестве препаратов первой линии в лечении пациентов с неклапанной ФП, рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — аписабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана, эдоксабана (при отсутствии противопоказаний к их назначению). Ряд клинических рандомизированных исследований с ПОАК, в которых изучалась эффективность различных видов такой терапии, включал субпопуляции с СД.

К сожалению, в большинстве клинических исследований не проводился анализ между ишемической или геморрагической природой эпизодов инсульта и, что особенно важно — между атеротромботической или тромбоэмболической этиологией ишемических инсультов [105]. В отсутствие специальных исследований с использованием технологий длительной записи ЭКГ для мониторинга сердечного ритма, большое количество бессимптомных ФП и/или пароксизмальных, повторных эпизодов ФП может остаться нераспознанным, что может приводить к противоречивости полученных результатов [122].

В крупных рандомизированных исследованиях ПОАК СД часто диагностировался у больных с ФП — в 23,3% случаев среди участников RE-LY (дабигатран против варфарина), в 25% случаев среди включенных в проект ARISTOTLE (аписабан против варфарина). Доля больных СД оказалась наибольшей в исследовании ROCKET AF (ривароксабан против варфарина) — 39,9% (5695 больных) [1].

Эффект от такой терапии пациентов с ФП и СД признается вполне благоприятным, особенно для снижения риска тромбоэмболических осложнений.

Исследование RE-LY (18113 пациентов) было спланировано для сравнения двух фиксированных доз дабигатрана (назначаемых слепым методом) с варфарином, у пациентов с ФП и высоким риском инсульта. Обе тестируемые в исследовании дозы дабигатрана оказались не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий. Более того, дабигатран в дозе 150 мг оказался эффективнее варфарина в плане профилактики инсульта и системных эмболий (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53-0,82, $p < 0,001$), в дозе 110 мг — не имел преимуществ (ОР 0,91, 95% ДИ 0,74-1,11, $p = 0,34$) [23].

Частота больших кровотечений составила 3,36% в год в группе варфарина, и 3,11% в группе дабигатра-

на 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81-1,07, $p=0,31$). применение дабигатрана в дозе 110 мг было более безопасным (2,71% больших кровотечений в год, ОР 0,8; 95% ДИ 0,69-0,93, $p=0,003$). Сравнение дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY показало сопоставимую частоту кровотечений при лечении пациентов с СД. Частота жизнеугрожающих, внутричерепных кровотечений и общая частота кровотечений (больших и малых) была выше в группе варфарина (1,8%, 0,74% и 18,15%, соответственно), чем в обеих группах дабигатрана — для 110 мг 1,22%, 0,23% и 14,62%, соответственно, для 150 мг — 1,45%, 0,3% и 16,42%, соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений варфарина и дабигатрана) [72].

При дополнительном анализе данных по безопасности терапии варфарином и дабигатраном в дозе 110 и 150 мг в рамках исследования RE-LY было установлено, что обе дозы дабигатрана в сравнении с варфарином продемонстрировали большую безопасность у пациентов с ФП и, по крайней мере, 1 фактором риска инсульта. В пациентов младше 75 лет предпочтительным является использование большей дозы дабигатрана, поскольку этим достигается меньший риск развития инсульта без значимого увеличения риска кровотечений. У пациентов старшей возрастной категории предпочтительнее использовать меньшую дозу дабигатрана для снижения риска геморрагических осложнений [37]. Общая смертность от всех причин была сходной при разных режимах антикоагулянтной терапии и составила 4,13% в год на фоне приема варфарина, 3,75% в год у принимающих 110 мг дабигатрана (ОР 0,91; 95% ДИ 0,8-1,03, $p=0,13$) и 3,64% у принимающих дабигатран в дозе 150 мг (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77-1,0, $p=0,051$).

В исследование апиксабана ARISTOTLE было включено 18201 пациент с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска инсульта: инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии АГ, СД, СН. Среднее время наблюдения пациентов, включенных в исследование, составило 1,8 года [50]. За время наблюдения возник инсульт, в том числе повторный, или СЭ (первичная конечная точка) у 212 пациентов, принимающих апиксабан (1,27% в год, ОР 0,79 (95% ДИ 0,66-0,95), и у 265 пациентов, использующих варфарин (1,60% в год), что указывало на достоверное ($p=0,01$) преимущество апиксабана перед варфарином.

В группе апиксабана по сравнению с группой варфарина частота развития геморрагического инсульта снижалась на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35-0,75; $p < 0,001$), а также отмечалась тенденция к снижению частоты развития ишемического инсульта или инсульта неуточненного типа на 8% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,74-1,13; $p=0,42$) [54]. Частота развития тяжелых кровотечений, которые диагностировали в соответствии с критериями ISTH, в группе апиксабана и группе варфарина достигала 2,13 и 3,09% в год соответственно (такие кровотечения развивались у 327 и 462 больных соответственно; ОР 0,69, 95% ДИ

0,60-0,80; $p < 0,001$) [59]. У больных с СД, получавших лечение апиксабаном, отмечалась тенденция к снижению риска инсульта/СЭ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,52-1,05) и меньшей вероятности смертности от различных причин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,67-1,02) и сердечно-сосудистой летальности (ОР 0,89; 95% ДИ 0,66-1,20) в сравнении с терапией варфарином.

В отличие от общей популяции участников исследования в подгруппе больных СД не выявлено снижения риска больших кровотечений (ОР=0,96), больших/небольших клинически значимых кровотечений (ОР = 0,91) при приеме апиксабана по сравнению с варфарином. Обнаружено взаимодействие между СД и апиксабаном в сравнении с варфарином для больших кровотечений ($p=0,003$) и для больших/небольших клинически значимых кровотечений ($p=0,0009$), но не для кровотечений в целом ($p=0,71$) [50, 84].

В группе апиксабана по сравнению с группой варфарина отмечалось снижение общей смертности (общая смертность достигала 3,52 и 3,94% в год; ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,80 до 0,99; $p=0,047$). Таким образом, в сравнении с варфарином прием апиксабана 1000 пациентов в течение 1,8 лет предотвращает развитие 6 инсультов (4 геморрагических), 15 больших кровотечений и 8 смертей, снижая риск инсультов на 21% ($p=0,01$), больших кровотечений на 31% ($p < 0,001$) и смертность на 11% ($p=0,047$) с сохраняющимся эффектом во всех основных подгруппах и на фоне хорошей переносимости апиксабана [50].

Эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП была изучена в исследовании ROCKET-AF у 5695 пациентов с СД [17]. Результаты анализа показывают, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД развивались значимо чаще, чем у пациентов без СД: частота смерти от сосудистых заболеваний была 3,24 и 2,63% ($p < 0,001$) соответственно, а частота инфаркта миокарда — 1,35% vs. 0,75% ($p < 0,001$) соответственно. Результаты сравнения ривароксабана и варфарина в отношении предотвращения развития событий, относящихся к первичной «конечной точке», у пациентов с СД в целом показали аналогичную эффективность обеих стратегий лечения. Частота инсульта и системной эмболии составила 1,74% для ривароксабана и 2,14% для варфарина (ОР 0,82; 95% ДИ 0,63—1,08). Среди пациентов без СД относительное различие между ривароксабаном и варфарином было менее выраженным и составило не 18%, как при СД, а только 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,75—1,13). Важно отметить, что при анализе некоторых вторичных «конечных точек» эффективности у пациентов с СД было продемонстрировано превосходство ривароксабана над варфарином. Так, частота суммы таких событий, как инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда и сосудистая смерть, была статистически значимо на 16% ниже у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с теми пациентами, кто лечился варфарином (5,15% vs. 6,26%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,72—0,99). Еще более значимым видится преимущество ривароксабана над варфарином в

отношении предотвращения сосудистой смерти у пациентов с СД. Частота этого события была статистически значимо на 20% меньше в группе больных, принимающих ривароксабан (2,83% vs. 3,65%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,64—0,99). В этом исследовании не было значимых различий по частоте возникновения больших кровотечений у пациентов с СД, принимавших ривароксабан и варфарин (3,79% vs. 3,90%; ОР 1,00; 95% ДИ 0,81—1,24). Среди пациентов с СД, лечившихся ривароксабаном, отмечалась тенденция к меньшей частоте внутричерепных кровотечений по сравнению варфарином без достижения статистически значимого различия (0,50% vs. 0,82%; ОР 0,62; 95% ДИ 0,36—1,05). Косвенно можно утверждать, что исследование показало наличие тенденции к большей эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД. В данном субанализе было выявлено достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин при лечении больных с ФП и СД ривароксабаном по сравнению с применением варфарина, что подтверждает целесообразность применения ривароксабана в качестве альтернативы варфарину у этой категории больных [14].

В мета-анализе Patti G. с соавт. сопоставлялись результаты лечения ПОАК или варфарином 18134 пациентов с ФП и СД, а также 40454 больных с ФП без СД [99]. Частота инсульта/СЭ при лечении ПОАК по сравнению с варфарином оказалась ниже, как при наличии СД (ОР=0,80, 95% ДИ 0,68—0,93; $p=0,004$), так и при отсутствии СД (ОР=0,83; 95% ДИ 0,73—0,93; $p=0,001$). Не обнаружено связи между наличием СД и преимуществами ПОАК в отношении развития ишемического инсульта, большого кровотечения или внутричерепного кровоизлияния ($p>0,05$ в каждом сравнении). Установлено существенное снижение смертности от сосудистых причин при приеме ПОАК большими с ФП и СД (4,97% против 5,99% при терапии варфарином, ОР=0,83). Результаты этого мета-анализа также подтверждают безопасность и эффективность применения ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и СД.

В то же время, мета-анализ, включавший сравнение 4 ПОАК (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, 42411 пациента) с варфарином ($n=29272$), не показал достоверной связи между наличием СД и соотношением выгода/риск ПОАК у пациентов с ФП [109].

Необходимо учитывать, что, ПОАК отличаются между собой по механизму действия, фармакокинетике, режиму дозирования, рискам межлекарственного взаимодействия и профилю безопасности [5]. При этом важнейшее значение имеет преимущественный путь выведения препарата, в особенности это актуально при нарушении функции почек. Следствием этого является разный подход к дозированию препаратов. Коррекция дозы новых ПОАК проводится в зависимости от степени выраженности нарушения функции почек. Дозирование ривароксабана осуществляется в зависимости от клиренса креатинина (КК) по формуле Коркрофта-Голта: ≥ 50 мл/

мин — 20 мг 1 р/сут, 15–49 мл/мин — 15 мг 1 р/сут, <15 мл/мин — не рекомендуется. Дабигатран противопоказан при КК <30 мл/мин, при его значениях 30—50 мл/мин допустимо назначение данного препарата в дозах 110 мг или даже 150 мг (в зависимости от риска кровотечения) 2 раза в сутки [37]. Однако важным моментом в режиме дозирования является возраст (не старше 80 лет). Доза апиксабана снижается до 2,5 мг 2 р/сут при КК 15–29 мл/мин или при наличии двух из перечисленных далее факторов: уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л, возраст ≥ 80 лет и масса тела <60 кг; при КК <15 мл/мин препарат официально не рекомендуется. Эдоксабан не одобрен для применения у пациентов с нарушенной функцией почек (КК <30 мл/мин) или верхней границей почечной функции (КК >95 мл/мин).

Обновленное руководство АНА/АСС/НRS по ведению пациентов с ФП [63] указывает, что у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и находящихся на диализе больных в качестве антикоагулянтов рекомендовано применять варфарин либо апиксабан.

В 2021 г был опубликован метаанализ (с системным поиском в 4 базах данных — PubMed, EMBASE, Web of Science и Кохрановской библиотеке) сравнительной оценки применения ПОАК и варфарина с точки зрения эффективности (инсульт или СЭ) и безопасности (большие кровотечения) у пациентов с ФП и СД. Извлеченные данные включали исходные характеристики пациентов — возраст, средний балл по шкале CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и др. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что высокую эффективность (превосходство над варфарином) для предотвращения СЭ или инсульта у пациентов с ФП и СД имеет дабигатран в дозе 150 мг, а затем в порядке уменьшения эффективности следуют апиксабан в смешанной дозировке 2,5/5 мг, дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан в дозе 20 мг. Самыми безопасными препаратами в контексте предотвращения больших кровотечений в порядке убывания значимости были эдоксабан, затем дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан 20 и 15 мг [63]. Оценка наилучшего выбора для профилактики СЭ, инсульта и больших кровотечений у пациентов, страдающих ФП и СД, показала следующую последовательность: дабигатран 110 мг (2 раза/сут) и далее — ривароксабан в дозе 20 мг (1 раз/сут).

Еще один обзор был посвящен анализу частоты возникновения новых случаев СД у больных ФП, получающих ПОАК [31].

Популяционно-ориентированный анализ показал, что среди 13688 пациентов, применяющих оральные антикоагулянты (варфарин — 3454; апиксабан — 3335; дабигатран — 4210; ривароксабан — 2689), у когорты, принимавшей дабигатран, отмечен наименее выраженный риск возникновения СД (ОР 0,69; $P<0,001$). Кумулятивные риски сердечно-сосудистых осложнений у больных СД через 2 года при сравнительном анализе ПОАК друг с другом в соотношении с варфарином были наиболее низкими при приеме дабигатрана.

У многих больных с ФП и СД имеется также сопутствующее ССЗ, связанное с атеросклерозом, и в связи с этим в дополнение к ПОАК могут применяться антиагреганты. Однако остается неясным, приводит ли дополнительный прием антиагреганта в сочетании с ПОАК у больных с ФП к увеличению эффективности терапии.

Наиболее масштабное (10126 больных с ФП) исследование с целью оценки возможности сочетанного лечения ПОАК и антиагрегантами было проведено в рамках регистра ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation) [36].

В ходе выполнения исследования анализировали только данные о больных, которые принимали ПОАК (n=7347). Таких больных разделяли на две группы: 1) группу изолированного приема ПОАК (группа ПОАК) и группу сочетанного приема ПОАК и аспирина (группа ПОАК-аспирин). Через 6 мес частота применения антитромботических средств в анализируемых группах оставалась стабильной — 89 и 81% больных от первоначального количества соответственно. Результаты анализа, свидетельствовали о том, что в группе ПОАК-аспирин по сравнению с группой ПОАК была более высокая вероятность развития тяжелых кровотечений (ОР 1,53, 95% ДИ 1,20-1,96) и госпитализаций, обусловленных кровотечениями (ОР 1,52, 95% ДИ 1,17-1,97). Внутричерепные кровоизлияния в группе ПОАК-аспирин и группе ПОАК развились у 10 и 6 больных соответственно (частота таких исходов составляла 0,43 и 0,14% соответственно). Таким образом, сочетанное применение ПОАК и аспирина сопровождается статистически значимым увеличением риска развития кровотечения, что указывает на необходимость тщательной оценки возможных преимуществ и риска подобной сочетанной терапии.

Результаты субанализа исследования AUGUSTUS послужили основанием для обновления европейских рекомендаций 2020 г. по диагностике и лечению ФП [57], касающиеся многокомпонентной антитромботической терапии. При отсутствии противопоказаний необходимо использовать полную дозу ПОАК. Длительность приема ПОАК «неопределенно долгая» и определяется наличием ФП. У больных ФП с неосложненным чрескожным вмешательством на коронарных артериях (ЧКВ) без высокого риска тромбоза стента, а также у пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента, период лечения АСК следует ограничить периодом пребывания в стационаре (1 нед). Лишь у пациентов с высоким риском тромбоза стента, преобладающим над риском кровотечения, при условии низкого риска кровотечения можно продлить терапию аспирином до 1 мес. Подходы к выбору длительности многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП, принимающих пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ, аналогичны терапии больных с ОКС за исключением длительности приема клопидогрела, которая уменьшается с 12 до 6 мес.

Влияние сахароснижающей терапии на аритмии

В последних европейских рекомендациях [32] для снижения риска тромбоэмболических осложнений и улучшения долгосрочного прогноза у больных с диагностированной ФП и СД рекомендован устойчивый гликемический контроль. Такой контроль гликемии, вероятнее всего, приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений в случае продолжительного — от 10 лет и устойчивого поддержания HbA1c <8% у больных СД2, начиная с его дебюта, у больных, не имеющих сопутствующих ССЗ и эпизодов гипогликемий [3].

В то же время, результаты длительных масштабных исследований (ADVANCE, ACCORD, VADT), включавшие пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с длительно протекающим СД 2 типа, не продемонстрировали преимуществ строгого контроля гликемии в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов. Такой подход даже мог ухудшать прогноз у этих больных (исследование ACCORD) [6], что определило в консенсусе ADA/EASD [24], необходимость установления индивидуальных целевых значений гликемии у пациентов с СД 2 типа, особенно тех из них, которые получают препараты, способные увеличивать частоту гипогликемий (препараты сульфонилмочевины, инсулин).

Также показано, что при терапии СД 2 необходимо избегать высокой вариабельности уровня гликемии, которая может быть независимым предиктором усугубления коронарного атеросклероза и повышает вероятность развития аритмий у пациентов с СД 2 типа [119]. В статье Fatemi et al [40] также подчеркивается, что интенсивный гликемический контроль не приводил у пациентов с СД к снижению частоты ФП. В то же время, результаты другого исследования [70], показавшие увеличение количества пароксизмов ФП при неконтролируемом уровне глюкозы, свидетельствует о том, что роль тщательного гликемического контроля в настоящее время до конца не ясна.

Поскольку патогенетические механизмы развития ФП у пациентов с нарушениями углеводного обмена, в настоящее время до конца не изучены, оценка роли современных методов лечения в этих процессах только в последнее время привлекла внимание исследователей.

На текущий момент, помимо метформина, являющегося базой для терапии большинства больных СД 2 типа, используются новые классы препаратов: ингибиторы натрийглюкозного котранспортера-2 (НКЗТГ-2), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). РКИ, выполненные с использованием указанных классов препаратов, показали различный уровень кардиологической эффективности и безопасности.

В этой статье будет дана оценка роли различных групп гипогликемических препаратов в частоте выявления нарушений сердечного ритма у этой категории больных.

Инсулин

В исследовании типа «случай-контроль», проведенном в реестрах Тайваня, терапия инсулином была связана с более высоким риском возникновения новых эпизодов ФП у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов, принимавших пероральные гипогликемические препараты [80]. Согласно данным Европейского регистра (PREFER) при ФП, у пациентов с СД, которым проводилась инсулинотерапия, отмечался повышенный риск инсульта в сравнении с больными, принимавшими неинсулиновые гипогликемические препараты [53]. В исследовании InaMedicare с анализом данных 798592 пациентов с ФП, прием инсулина также способствовал более высокому риску цереброваскулярных событий в сравнении как с больными СД, не нуждавшимися в инсулиновой терапии, так и с лицами без нарушений углеводного обмена. Использование инсулиновой терапии сочеталось в этом исследовании с ослаблением эффективности антикоагулянтных препаратов [87]. Тем не менее, связь между инсулинотерапией и повышением частоты ФП может быть обусловлена большей продолжительностью СД 2 типа, обычно наблюдаемой у пациентов, получавших инсулин. Такие больные, возможно, имели длительные периоды неоптимального контроля гликемии при других вариантах лечения, что могло способствовать развитию целого ряда сопутствующих заболеваний [80]. Существует реальная возможность того, что гиперинсулинемия (из-за резистентности к инсулину) может быть связана с повышенным антифибринолитическим статусом, поскольку инсулин стимулирует выработку ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в адипоцитах [9].

Перспективным вариантом инсулинотерапии является применение как аналогов базального инсулина (инсулин гларгин), так и аналога инсулина сверхдлительного (более 42 часов) действия деглудека, который значительно реже вызывает развитие гипогликемии. В то же время, данных о влиянии применения этих препаратов на частоту возникновения сердечных аритмий, крайне мало.

Метформин

Наиболее широко используемым лекарственным средством для лечения СД 2 типа путем подавления глюконеогенеза, а также образования свободных жирных кислот и окисления жиров с последующим снижением уровня глюкозы крови является метформин. Прием этого препарата снижает риск ФП в сравнении с пациентами с СД, не использовавшими в лечении гипогликемические препараты [8]. Исследования *in vitro* с использованием кардиомиоцитов предсердий показали, что метформин уменьшает количество активных форм кислорода в ответ на стимуляцию и предотвращает ремоделирование кардиомиоцитов. В лабораторных исследованиях с моделью СД лечение указанным препаратом уменьшало сердечный фиброз и аритмии [45]. В предсердиях использованных в этом исследовании крыс Гото-Какидзаки наблюдались изменения в кальций-акти-

вированных калиевых каналах с снижением проводимости; последующее применение метформина способствовало восстановлению электрофизиологических характеристик предсердий.

Данные исследования, проведенного в Тайване, свидетельствуют, что применение этого лекарственного средства в качестве монотерапии сопровождается уменьшением риска ФП на 19% по сравнению с использованием других гипогликемических препаратов в течение 13-летнего периода наблюдения. У больных, принимавших метформин, были самые низкие показатели заболеваемости ФП в первые два года после начала такой терапии, но впоследствии этот защитный эффект значительно снижается [27]. Возможные объяснения, объясняющие благоприятный эффект метформина, включают его влияние на аденозинмонофосфат-активируемую киназу и снижение окислительного стресса и миолиза в ткани предсердия [58]. Потеря с течением времени протективного эффекта метформина может быть обусловлена прогрессирующим ухудшением функции β -клеток поджелудочной железы, что способствует неадекватному гликемическому контролю и постепенному ремоделированию стенки предсердия [8]. В исследовании бигуанидов, основным представителем которых сегодня является метформин, методом случай-контроль, в процессе лечения также было выявлено снижение риска развития ФП [79].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метформин также снижает риск развития ишемического инсульта, хотя потенциальная причинно-следственная связь между защитной ролью метформина в отношении развития ФП и частотой тромбоэмболических событий требует уточнения. Результаты проспективного исследования UKPDS показали, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови с помощью метформина по сравнению с применением сульфонилмочевины или инсулина значительно снижает риск развития инсульта [120]. После четырехлетнего периода наблюдения, применение метформина в рамках гипогликемической терапии сопровождалось снижением риска инсульта на 54%, при этом наилучшие результаты наблюдались у пациентов с высоким сосудистым риском [30]. Метформин обладает также антиоксидантным (за счет повышения уровня глутатиона и каталазы) [11] и противовоспалительным (активация пути ядерного фактора, связанного с эритроидным 2 фактором (Nrf2), в нейронах) действием, что также снижает фиброз и ремоделирование предсердий [104].

Тем не менее, имеются ряд исследований, в которых сообщалось о случаях возникновения ФП при использовании метформина у пациентов с СД [22], что может быть связано с развитием лактоацидоза, нечасто встречающегося осложнения такой терапии [110].

Препараты сульфонилмочевины

Этот класс гипогликемических препаратов способствует, согласно данным литературы, блокированию SUR рецепторов АТФ-чувствительных калиевых каналов. В нормальных условиях эти ионные каналы

могут играть защитную роль против нейрональной ишемии. Поэтому некоторые авторы высказывали опасение, что препараты сульфонилмочевины будут подавлять этот нейропротективный механизм и, следовательно, увеличивать риск инсульта [25,83]. Первоначальные результаты клинических исследований препаратов этой лекарственной группы были противоречивыми, варьировались между сообщениями о потенциальных выгодах [74], нейтральными эффектами [126] или даже увеличением количества инсультов [16]. Последующий мета-анализ 30 исследований с применением препаратов сульфонилмочевины при СД подтвердил более высокий ОР (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01, 1,49; $p = 0,047$) смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне лечения в сравнении с другими препаратами, применяемыми для контроля уровня гликемии [88]. Помимо увеличения смертности от ССЗ, рост смертности от всех причин среди пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины, может быть вызван лекарственной гиперинсулинемией. Это согласуется с результатами нескольких исследований, проведенных в последние годы [13,103]. Было высказано предположение, что гиперинсулинемия увеличивает риск онкологических заболеваний за счет усиления митогенеза. Сообщалось, что гипогликемические явления на фоне терапии препаратами сульфомочевины увеличивают риск инсульта через такие пути, как повышенная активация тромбоцитов, выброс цитокинов и воспаление [64,102]. Кроме того, сульфонилмочевина стимулирует высвобождение атерогенного С-пептида [86]. Недостаточно изучено применение такого варианта гипогликемической терапии на дебютное развитие ФП. Предполагается, что блокада калиевых каналов, индуцированная сульфонилмочевинной, ингибирует ишемическое прекондиционирование, сокращает продолжительность потенциала действия и увеличивает возбудимость миокарда, что приводит к ФП [76].

В 2021 году было опубликовано сравнительное исследование эффективности применения препаратов сульфонилмочевины и метформина для снижения частоты НСР. В когорту с подобранной оценкой предрасположенности были включены 36228 больных, принимавших препараты сульфонилмочевины и 72456-метформин. Многопараметрическая регрессия Кокса показала, что при применении препаратов сульфонилмочевины были более высокие риски возникновения ФП (ОР:2,89, 95% ДИ:2,75-2,77; $P < 0,0001$), а также инсульта, смертности от ССЗ и смертности от всех причин по сравнению с больными, принимавшими метформин. Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и метформином приводила к повышенному риску развития предсердных аритмий [94].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются агонистами γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, и, в случае пиоглитазона, также оказывают слабую агонистическую активность на PPAR- α .

Их действие на эти ядерные рецепторы связано с противовоспалительными и антиоксидантными преимуществами, возможно, из-за благоприятного воздействия на трансформирующий фактор роста (TGF) $-\beta$, фактор некроза опухоли (TNF) $-\alpha$, натрий-уретический пептид (ANP), супероксиддисмутаза (СОД), малонилдальдегид, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) потенциал-зависимые кальциевые каналы [48].

Возможная связь с частотой возникновения ФП и инсультом при применении препаратов этой лекарственной группы была изучена в большом количестве исследований. В обсервационном исследовании 12605 пациентов с СД 2 типа риск развития ФП был снижен на 31% после пятилетнего наблюдения у пациентов, получавших ТЗД [28]. В другом обсервационном исследовании также сообщалось о снижении риска развития ФП при применении пиоглитазона после катетерной абляции [53]. Есть данные, свидетельствующие о лучшем восстановлении синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и СД, получавших в качестве терапии росиглитазон [73]. Большое когортное исследование 108624 пациентов с СД и ФП, получавших метформин или сульфонилмочевину в качестве гипогликемической терапии первой линии, показало 24-процентное снижение риска возникновения ФП, когда ТЗД использовались в качестве препарата второй линии по сравнению с другими противодиабетическими препаратами [97]. Последующие результаты проспективных исследований PROactive (пиоглитазон) и BARI 2D (росиглитазон) не выявили значительных различий в частоте возникновения ФП на фоне гипогликемической терапии ТЗД [34,96]. Авторы сделали предположение, что противовоспалительное действие ТЗД, несмотря на снижение уровня глюкозы крови, не способствовало увеличению антиаритмических эффектов. Необходимо учитывать, что ни одно из перечисленных рандомизированных исследований не анализировало вероятность развития бессимптомной ФП, в связи с чем не использовались методики длительного мониторинга ЭКГ.

Метаанализ, включающий 130 854 пациента из трех рандомизированных и нескольких обсервационных клинических исследований, позволил выявить снижение риска ФП у пациентов, получавших ТЗД, на 30% при значительном снижении частоты возникновения как новых, так и повторных ФП. В этом метаанализе положительные результаты наблюдались преимущественно при применении пиоглитазона (но не росиглитазона!), и были основаны на данных обсервационных исследований, так как объединенный анализ результатов рандомизированных клинических исследований не выявил статистических различий в частоте возникновения ФП при проведении такого варианта гипогликемической терапии [134].

В настоящее время, нет убедительных свидетельств влияния препаратов этой группы на риск cerebro-васкулярных событий. Однако некоторые данные указывают на реальную возможность того, что ТЗД обладают способностью защищать пациентов с СД

от развития инсульта. В субанализе исследования PROactive риск нефатального инсульта значительно снижается у пациентов с СД 2 типа, у которых в анамнезе уже отмечались цереброваскулярные события [34]. В исследовании IRIS, проведенном на пациентах, не страдающих СД, но имеющих инсулинрезистентность, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, пиоглитазон был в состоянии снизить риск рецидивирующего инсульта или ИМ по сравнению с плацебо-терапией [68]. Наконец, метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований, включающих 4980 пациентов с инсулинорезистентностью, преддиабетом или СД 2 типа, показал, что использование пиоглитазона приводило к снижению на 32% риска рецидива инсульта по сравнению с плацебо [75].

Ингибиторы DPP-4

Препараты этой лекарственной группы достаточно часто используются в лечении СД 2 типа. Их применение увеличивает уровни инкретина для ингибирования высвобождения глюкагона, что приводит к увеличению секреции инсулина. В аллоксановой модели СД у кроликов наблюдалась гипертрофия левого желудочка и дилатация левого предсердия [133], что способствовало повышению частоты возникновения ФП. Лечение с применением алоглиптина предотвращало подобные морфологические изменения и повышенную склонность к ФП. Кроме того, с помощью алоглиптина были улучшены активные формы кислорода, деполяризация митохондриальных мембран и биогенез митохондрий.

В когортном исследовании 90880 пациентов с СД 2 типа, ранее получавших метформин в качестве гипогликемического препарата первого ряда, было установлено, что добавление ингибиторов DPP-4 (в основном ситаглиптина) сочеталось с более низким риском развития ФП, чем использование других лекарств (прежде всего сульфонилмочевины) в качестве второго противодиабетического препарата [26].

В другом долгосрочном наблюдательном исследовании, включавшем 123 050 больных СД 2 типа, применение ингибиторов DPP-4 было связано с более низким риском развития ишемического инсульта по сравнению с меглитинидами или инсулином; однако риск развития инсульта был сопоставим с риском, наблюдаемым у больных, принимавших метформин, и был выше, чем риск, наблюдаемый у пациентов, получавших пиоглитазон [95]. Ни одно из других исследований сердечно-сосудистых исходов с ингибиторами DPP-4 не выявило снижения риска инсульта ни с одним из препаратов этой группы: алоглиптином, ситаглиптином, омариглиптином, линаглиптином [46, 51, 108, 127].

При проведении мета-анализа небольших по количеству включенных больных рандомизированных исследований была обнаружена незначительная тенденция к снижению риска развития инсульта на фоне терапии ингибиторами DPP-4, но эта тенденция исчезла, когда в другой объединенный анализ

была включена оценка частоты сердечно-сосудистых исходов [18].

Мета-анализ пяти исследований с оценкой частоты возникновения сердечно-сосудистых исходов при лечении с ингибиторами DPP-4, подтвердил нейтральное влияние такой терапии на риск возникновения инсульта, и отсутствие преимуществ с точки зрения снижения риска ИМ, сердечно-сосудистой смерти или СН [117]. Как и в случае с другими гипогликемическими препаратами, ни в одном из опубликованных до настоящего времени исследований частоты возникновения сердечно-сосудистых исходов при лечении ингибиторами DPP-4 не проводился анализ возможных различий между инсультами геморрагического или ишемического происхождения, а также между атеротромботическими или тромбоэмболическими событиями.

Агонисты рецептора ГПП-1

ГПП-1 — это пептид, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, который вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. При СД 2 типа отмечается снижение «инкретинового эффекта» за счет недостаточности секреции ГПП-1 или ответа на него, что может быть компенсировано применением АР ГПП-1. Все АР ГПП-1 значительно снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД 2 типа и недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

При анализе фазы 2b и фазы 3 исследования (Harmony Outcomes) было выявлено статистически значимое увеличение сердечно-сосудистых исходов при применении альбиглутида у пациентов с СД 2 типа [42]. Возникшие опасения, что АР ГПП-1 могут быть связаны с более высоким риском развития ФП, были опровергнуты рядом последующих исследований, установивших, что при лечении СД с использованием ликсисенатида, лираглутида или семаглутида не было выявлено различий в частоте возникновения ФП в сравнении с плацебо-терапией [82,85,100]. Впоследствии, метаанализ исследований с АР ГПП-1 (включая исследования с альбиглутидом, но также с экзенатидом, ликсисенатидом, лираглутидом, дулаглутидом и семаглутидом), не показал увеличения риска ФП при применении этих препаратов [89]. Недавний метаанализ 5 рандомизированных исследований (263 583 пациентов с СД 2 типа) установил, что при применении АР ГПП-1 значительно снижалась частота возникновения ФП по сравнению с метформином (ОР 0,17; 95% ДИ 0,04-0,61), сульфонилмочевинной (ОР 0,23; 95% ДИ 0,07-0,73), инсулином (ОР 0,20; 95% ДИ 0,07-0,86) [116].

Необходимо учитывать, что все АР ГПП-1, разработанные из основной цепи человеческого ГПП-1 (лираглутид, инъекционный семаглутид, альбиглутид и дулаглутид), способны снизить риск основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, смерть после инсульта) [56].

При более детальном анализе каждого из указанных препаратов установлено, что лираглутид и альбиглутид несколько снижали вероятность развития инсульта [56], тогда как парентеральное введение семаглутида приводило к значимому (на 39%) снижению риска нефатального инсульта [89]. В ранее упомянутом мета-анализе, включавшем анализ четырех исследований с оценкой риска сердечно-сосудистых исходов при применении АР ГПП-1, выявлено снижение на 13% риска нефатального инсульта при отсутствии упомянутой выше дифференциации между атеротромботическими, тромбоэмболическими и / или геморрагическими событиями [117]. В 2020 году были опубликованы результаты анализа 43 рандомизированных клинических испытаний (63134 пациента с СД), продолжительностью ≥ 52 недели: не было выявлено снижения количества эпизодов ФП (ОР 0,94; 95% ДИ 0,84, 1,04) на фоне терапии АР ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид или семаглутид), тогда как отмечалось снижение количества случаев инсульта (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,83–0,92), смертности от всех причин (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83–0,96) [92].

Новые данные о возможном влиянии лираглутида на частоту возникновения ФП у этой категории больных будет получено после публикации в 2022 году результатов многоцентрового исследования *Liraglutide Effect in Atrial Fibrillation (LEAF)*.

В рамках данного класса АР ГПП-1 длительного действия более эффективны, чем АР ГПП-1 короткого действия, характеризуюсь сходным или более низким риском гипогликемии и более низкой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Несмотря на относительно недавнюю разработку АР ГПП-1, международные руководства признают преимущества этого класса препаратов и рекомендуют их в качестве варианта лечения пациентов с СД 2 типа [24].

Ингибиторы НЗКТГ-2

Ингибиторы натрий-глюкознокотранспортера 2-го типа (НЗКТГ-2) представляют собой группу сахароснижающих препаратов с принципиально новым механизмом действия. В отличие от других противодиабетических средств гипогликемический эффект, развивающийся при применении так называемых глифлозинов, достигается за счет глюкозурии [124].

Ингибиторы НЗКТГ-2 оказывают свое действие, ингибируя активную реабсорбцию, выполняемую этим специфическим ко-транспортером натрия и глюкозы на уровне проксимальных извитых канальцев. В результате, глюкоза, натрий и вода теряют финолурии, снижая АД и уровень глюкозы в крови, и создавая отрицательный энергетический баланс, приводящий к снижению массы тела.

В проведенных клинических исследованиях сердечно-сосудистых исходов применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина способствовало существенному снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых событий [128, 136].

В метаанализе 57 исследований с использованием семи различных ингибиторов НЗКТГ-2 сообщалось о 30% увеличении риска развития фатального инсульта [129], что может быть связано с относительным увеличением гематокрита на фоне увеличенного диуреза с последующим повышением вязкости крови [60]. Тем не менее, другой мета-анализ с ингибиторами НЗКТГ-2, включающий исследования продолжительностью не менее 24 недель, не подтвердил повышенный риск развития инсульта, что свидетельствует о цереброваскулярной безопасности при применении этого класса препаратов [98].

Китайские ученые проанализировали данные 16 многоцентровых исследований-38335 пациентов с СД 2 типа. Результаты мета-анализа показали, что по сравнению с плацебо ингибиторы НЗКТГ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин) значительно снижали частоту возникновения ФП (ОР: 0,76; 95% ДИ 0,65–0,90; $p = 0,001$) и смертность от всех причин (ОР: 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; $p = 0,03$). Ингибиторы НЗКТГ-2 также значительно уменьшали количество эпизодов госпитализации вследствие СН (ОР: 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84; $p < 0,00001$), способствовали снижению HbA_{1c} ($p < 0,00001$), массы тела ($p < 0,00001$), как систолического АД ($p < 0,00001$) и диастолического АД ($p < 0,0001$), что также может иметь значение для снижения частоты возникновения пароксизмов ФП [77]. Снижение частоты возникновения ФП не отличалось в зависимости от возраста, ИМТ, уровня HbA_{1c} или исходного систолического АД (все p -взаимодействия $> 0,3$). Указанный эффект был более очевидным при длительной продолжительности лечения ингибитором НЗКТГ-2, что сопровождалось отрицательной корреляцией между длительностью терапии препаратами этой лекарственной группы и уровнями HbA_{1c} [7]. Наиболее выраженное снижение смертности от всех причин на фоне такой терапии наблюдалось у более молодых лиц. Этот вывод может быть связан с коморбидностью и большим количеством ФР, присущих пациентам более старшего возраста [90]. Применение ингибиторов НЗКТГ-2 не индуцировало дополнительный риск развития цереброваскулярных событий и инфаркта миокарда.

Анализ 34 рандомизированных (25 плацебо-контролируемых и 9 активно-контролируемых) исследований с 63 166 пациентами (35 883 из них принимали НЗКТГ-2 -канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин или эртуглифлозин). За исключением 1 исследования, у всех пациентов был СД 2 типа. Первичными исходами были эпизоды ФП, желудочковые аритмии (ЖА) и внезапная сердечная смерть (ВСС). Срок наблюдения составил от 24 недель до 5,7 лет [41]. Кумулятивная частота событий была относительно низкой: 3,6, 1,4 и 2,5 на 1000 пациенто-лет для ФП, ЖА и ВСС соответственно. Терапия ингибиторами НЗКТГ-2 была связана со значительным снижением риска возникновения ФП (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95; $P = 0,008$) и ВСС (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,97; $P = 0,03$) по сравнению с контролем. Не было существенных различий между группами в частоте возникновения ЖА.

В целом, применение ингибиторов НЗКТГ-2 сопровождалось 19% снижением риска ФП у пациента и относительным снижением риска ВСС на 28%. Требуется проспективные исследования для подтверждения антиаритмического эффекта ингибиторов НЗКТГ-2 и того, является ли это эффектом целой группы гипогликемических средств или отдельного препарата. Остается также нерешенным вопрос о антиаритмических свойствах ингибиторов НЗКТГ-2 при наличии постоянной формы ФП.

Недавно был опубликован *post-hoc* анализ исследования EMPA-REG OUTCOME [20]. Его целью стала оценка связи наличия ФП с неблагоприятными исходами по поводу СН, а также эффективности применения эмпаглифлозина в зависимости от наличия ФП. В общей сложности на момент старта исследования EMPA-REG OUTCOME 389 пациентов имели ФП, а 6631 — нет. Ожидаемо частота неблагоприятных исходов оказывалась статистически значимо больше в подгруппе пациентов с ФП.

Эмпаглифлозин по сравнению с плацебо уменьшал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН у пациентов с ФП на 42% (ОР 0.58; 95% ДИ 0.36-0.92), а у пациентов без ФП — на 33% (ОР 0.67; 95% ДИ 0.55-0.82); межгрупповое различие $p=0.56$. Аналогичные эффекты отмечены для смерти от всех причин, развития новой или прогрессирующей нефропатии.

Таким образом, результаты представленного анализа демонстрируют, что у пациентов с СД 2-го типа и ССЗ прием ингибитора НЗКТГ-2 (эмпаглифлозина) сопровождается значимым снижением риска нежелательных явлений, связанных с СН и поражением почек, вне зависимости от наличия ФП.

Несмотря на большое количество проведенных исследований, механизмы действия ингибиторов НЗКТГ-2 при лечении ФП/ТП остаются неясными.

С одной стороны, повышенная экскреция глюкозы приводит к дополнительному осмотическому диурезу, что в свою очередь вызывает снижение АД и замедление структурного ремоделирования миокарда с последующим фиброзом предсердий [113]. С другой стороны, повышенная глюкозурия, наблюдаемая у этой категории больных, может способствовать последовательному снижению ИМТ на фоне терапии, что также уменьшает дилатацию предсердий с последующим снижением частоты ФП [71]. У пациентов с СН фиброз предсердий также играет основную роль в патогенном ремоделировании миокарда [49]. Многочисленные исследования на лабораторных моделях СД также показали, что ингибиторы НЗКТГ-2 непосредственно тормозят развитие сердечного фиброза. Shao et al. [115] обнаружили, что достаточный гликемический контроль на фоне ингибиторов НЗКТГ-2, в частности эмпаглифлозина, способствует уменьшению процессов ремоделирования предсердий за счет улучшения функции митохондрий.

В целом, ингибиторы НЗКТГ-2 хорошо переносятся и, как правило, безопасны. Влияние препарата на инфаркт миокарда до сих пор остается дискуссионным и является предметом последующих исследований [132].

Таким образом, ингибиторы НЗКТГ-2 продемонстрировали большие преимущества в снижении относительного риска развития ФП при СД 2 типа. Этот фактор в сочетании с убедительными доказательствами благоприятного влияния препаратов этой группы (прежде всего эмпаглифлозина), на частоту сердечно-сосудистых событий позволил рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов (наряду с метформином), в новых Европейских рекомендациях как препараты первой линии в лечении больных СД 2 типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Антиаритмическая терапия у больных СД

Цели лечения ФП — уменьшение симптомов, обусловленных аритмией и профилактика связанных с ФП возможных тяжелых осложнений. Этих целей следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП [80]. Фармакологические методы лечения ФП включают средства, контролирующие ЧСС и ритм.

Предыдущие исследования на животных показали, что антиаритмические препараты (ААП) могут быть менее эффективными у пациентов с СД. В лабораторной модели на крысах индукция СД была связана со значительным снижением эффективности флекаинида и E-4031 (экспериментальный ААП класса III) по сравнению с контрольной группой [62]. В настоящее время нет клинических исследований, оценивающих сравнительную эффективность ААП у пациентов с СД [32, 101]. Однако у этой категории больных может отмечаться повышенный риск неблагоприятных побочных эффектов от применения ААП из-за большой распространенности бессимптомной ИБС, СН и хронических заболеваний почек [114]. Кроме того, часто отмечаемое у больных с СД удлинение интервала QT на ЭКГ, может еще больше увеличить проаритмический риск применения ААП [123].

В последнее время особое внимание в профилактике развития и рецидивирования ФП уделяется Upstream-терапии. Эта терапия включает применение препаратов, действие которых направлено на предупреждение или замедление ремоделирования миокарда вследствие АГ, СН, процессов воспаления и фиброза. Особую роль в генезе аритмий имеет РААС через свое влияние на структурное и электрическое ремоделирование, процессы воспаления [61]. Активация РААС часто наблюдается у больных с СД, где, как считается, она влияет как на начало, так и на прогрессирование заболевания [47].

Предполагается, что применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина-II способствует предотвращению возникновения ФП. Так, согласно результатам исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) было установлено, что частота возникновения персистирующей формы ФП при применении валсартана (блокатор AT1 рецепторов) была достоверно меньше ($p=0.004$), чем у больных, получавших амлодипин (антагонист Ca²⁺-каналов) [65]. Учитывая то, что блокада AT1 рецепторов, активизируя фосфо-

инизитоловый обмен сарколеммы, может положительно воздействовать на электрофизиологические свойства миокарда, подобный результат подтверждает целесообразность применения такой терапии у больных СД с сердечными аритмиями.

В большом метаанализе рандомизированных исследований, опубликованных в период с 1966 года по 2014 год, анализировалась частота встречаемости ФП под воздействием гипотензивной терапии [39]. Всего были проанализированы данные 27 исследований с 214 763 рандомизированными пациентами и 9929 случаями ФП с использованием мета-анализа методом обратной дисперсии. Согласно результатам, антигипертензивная терапия (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, диуретики) снизила риск ФП на 10% [OR 0,90]. Тем не менее, подобные эффекты существенно различались при сравнении данных различных исследований ($P < 0,001$ для неоднородности). В исследованиях, которые включали пациентов без ИБС или больных с ИБС, но без значимых признаков СН, подобного снижения риска ФП не было обнаружено (OR 1,02 и 0,95; соответственно). Наиболее существенное снижение частоты возникновения ФП наблюдалось при анализе исследований, которые преимущественно включали пациентов с СН (OR 0,81).

При сравнительной оценке эффективности различных групп гипотензивных препаратов применительно к больным с нарушениями углеводного обмена существенных различий в предупреждении пароксизмов ФП не наблюдалось [125]. Хотя таргетная терапия с применением препаратов, влияющих на РААС вероятно, способна снизить частоту сердечных аритмий у больных СД, необходимы дополнительные исследования для дальнейшего понимания патогенетических механизмов и проведения исследований на больших популяциях пациентов.

Катетерная абляция

Катетерная абляция является признанным методом для контроля сердечного ритма у пациентов с недостаточной эффективностью лекарственных препаратов. В небольшом рандомизированном исследовании (70 пациентов с СД2) было обнаружено, что катетерная абляция имеет значительные клинические преимущества по сравнению с антиаритмической терапией, что выражается в лучшем контроле сердечного ритма, улучшению качества жизни и снижению частоты госпитализаций [43]. Однако, в большем исследовании, включавшем 1464 пациентов с СД, эта методика показала сходную эффективность и безопасность в сравнении с медикаментозной терапией больных с ФП [9]. В то же время, ряд исследований дал противоречивые результаты относительно

того, является ли СД фактором риска рецидива ФП после проведения катетерной абляции [9,19]. В недавнем метаанализе 15 исследований более высокие уровни базального гликированного гемоглобина были связаны с более высокой частотой рецидивов ФП после проведения подобной процедуры [9]. Установлено, что из-за наличия у пациентов с нарушениями углеводного обмена дополнительных предикторов рецидивов ФП (изменения электрофизиологических и анатомических характеристик миоцитов предсердий, наличия метаболических нарушений) необходимость повторной абляции у пациентов с СД отмечается чаще [29]. Это говорит о том, что соответствующий гликемический контроль может иметь важное значение для улучшения исходов после абляции у пациентов с СД.

Электрическая кардиоверсия

В нескольких исследованиях сообщалось о снижении эффективности электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с СД. В недавнем исследовании случай-контроль наличие СД было связано со значительно более низкими показателями эффективности ЭИТ в восстановлении (OR: 0,372; 95% ДИ: 0,19-0,73) и последующем поддержании синусового ритма (OR: 0,398; 95% ДИ: 0,20-0,73) при медиане наблюдения 74,5 дня [118]. Дальнейший регрессионный анализ показал, что гликемический контроль был независимым предиктором эффективности кардиоверсии. Аналогичным образом, в исследовании FinCV, ретроспективном многоцентровом исследовании 2868 пациентов, наличие СД было оценено как независимый фактор риска неэффективности ЭИТ в течение первых 30 дней после появления ФП [52]. У больных с СД также отмечалась недостаточная эффективность ЭИТ терапии в плане восстановления синусового ритма при раннем (≤ 7 дней) рецидиве ФП после абляции [35].

Таким образом, лечение пациентов с ФП и СД требует мультидисциплинарного подхода. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний. Особое внимание должно быть уделено дифференцированному подходу к назначению антикоагулянтной (прежде всего ПОАК) и гипогликемической терапии с применением современных эффективных и безопасных препаратов. Эти методы лечения способны дать достаточный симптоматический эффект, однако в ряде случаев для уменьшения симптомов могут потребоваться меры по контролю ритма сердца — антиаритмическая терапия, кардиоверсия, или абляция.

Список использованной литературы

1. Біловол, О. М., Князькова, І. І. Щодо питання про ведення літнього пацієнта з фібриляцією передсердь // Ліки України.-2021.-№ (8(254)).-С. 20—26. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8\(254\).245797](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8(254).245797)
2. Журавльова, Л.В. Сокольнікова Н.В., Рогачова. Взаємозв'язок цукрового діабету і порушень ритму серця: фокус на спільні патофізіологічні механізми і сучасні методи лікування // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2021. — № 2. — С. 22-27. doi: 15407/internalmed2021.02.022.
3. Коваль С.М., Юшко К.О. Цукровий діабет 2 типу та серцево-судинні захворювання. Частина І. Визначення проблеми, стратифікація кардіоваскулярного ризику і основні напрямки профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу. Артеріальна гіпертензія. 2020. № 13(5). С. 11-19
4. Серик С.А., Строна В.І. Фібриляція предсердий у больных сахарным диабетом // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2021. — № 2. — С.103-117. doi: 15407/internalmed2021.02.103
5. Фломин Ю.В., Гетьман Т.В., Романова Е.Н., Иркин О.И. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: какими инновационными возможностями мы располагаем сегодня? - <https://health-ua.com/article/42970-antikoagulyantnaya-terapiya-u-pacientov-s-neklapanno-fibrillyatsiej-preds>.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol.39(7). — P.1089—1100.
7. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q. et al. Outcomes of SGLT2 inhibitors use in diabetic renal transplant patients. // *Transplant Proc*. — 2020. — Vol.52(1). — P.175—178.
8. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. // *Endocr Pract*. — 2016. — Vol;22(8). — P.999-1007
9. Anselmino M, Matta M., D'ascenzo F. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. // *Europace*. — 2015. — Vol.17. — P.1518—1525.
10. Asghar O., Alam U., Hayat S.A. et al. Obesity, Diabetes and Atrial Fibrillation; Epidemiology, Mechanisms and Interventions. / *Curr.Cardiol. Rev*. — 2012. — Vol.8. — P.253—264.
11. Ashabi G., Khalaj L., Khodaghali F. et al. Pre-treatment with metformin activates Nrf2 antioxidant pathways and inhibits inflammatory responses through induction of AMPK after transient global cerebral ischemia//*Metab Brain Dis*. — 2015. — Vol.30(3). — P.747—754.
12. Aune D., Feng T., Schlesinger S., et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *J Diabetes Complications*. — 2018. — Vol.32(5). — P.501-511.
13. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol.40(5). — P. 706—714.
14. 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. — Vol. Sep; 21(9). — P. 2107-2114.
15. Ball J., Carrington MJ., McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century // *Int J Cardiol*. — 2013. — Vol. 167 (5). — P. 1807- 1824
16. Bannister C.A., Holden S.E., Morgan C.L. et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. // *Diabetes Obes.Metab*. — 2014. — Vol.16. — P. 1165—1173.
17. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L. 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. — Vol. 170. — P. 675-682.
18. Barkas F, Elisaf M., Tsimihodimos V., Milionis H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab*. — 2017. — Vol.43. — P.1—8.
19. Bogossian H., Frommeyer G., Brachmann J. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry// *Int J Cardiol*. — 2016. — Vol.214. — P.25-30.
20. Böhm M., Slawik J., Brueckmann M et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. // *Eur J Heart Fail*. — 2020. — Vol.22(1). — P.126-135.
21. Bohne LJ., Johnson D., Rose RA., et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights//. *Front Physiol*. — 2019. — Vol.10. — P.135
22. Boolani H., ShanbergD., ChikkamV., LakkireddyD. Metformin associated atrial fibrillation — a case report. // *J. Atr. Fibrillation*. — 2011. — Vol.4. — P 411.
23. 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. // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol.196. — P.127—131.
24. Buse JB., Wexler DJ., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol.43(2). — P.487-493.
25. Castilla-Guerra L., Fernandez-Moreno M., Leon-Jimenez D., Carmona-Nimo E. Antidiabetic drugs and stroke risk Current evidence // *Eur. J. Intern. Med*. — 2018. — Vol.48. — P.1—5.
26. Chang C.Y., Yeh Y.H., Chan Y.H. 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. — Vol.16. — P.159.
27. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ. 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. — Vol.13. — P.123.
28. Chao T.F., Leu H.B., Huang C.C., et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with

- non-insulin dependent diabetes // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol.156. — P.199—202.
29. Chao TF., Suenari K., Chang S. L. et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol.106. P.1615—1620.
 30. Cheng Y.Y., Leu H.B., Chen T.J. et al. Metformin-inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up Study. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol.23. — P.99—105.
 31. Ching-Lung Ch., Chor-Wing S., Wallis CYL. et al. Treatment with direct oral anticoagulants or warfarin and the risk for incident diabetes among patients with atrial fibrillation: a population based cohort study // *Cardiovasc Diabetol.* — 2021. — Vol.20. — P.71-81.
 32. Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur Heart J.* — 2020. — Vol.41(2). — P.255-323.
 33. Díez-Villanueva P., Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly // *J Geriatr Cardiol.* — 2019. — Vol 16(1). — P.49—53.
 34. Dormandy J., Charbonnel B., Eckland D. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. // *Lancet.* — 2005. — Vol.366. — P.1279—1289.
 35. Ebert M., Stegmann C., Kosiuk J. et al. Predictors, management, and outcome of cardioversion failure early after atrial fibrillation ablation // *Europace.* — 2018. — Vol.20. — P.1428-1434.
 36. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. // *J Am Coll Cardiol.* — 2017. — Vol.70(11). — P.1325-1335.
 37. Eikelboom JW, Wallentin L., Connolly SJ/ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial // *Circulation.* — 2011. — Vol.123(21). — P.2363-2372.
 38. Einarson TR., Acs A., Ludwig C., Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007—2017// *Cardiovasc Diabetol.* — 2018. — Vol.17. — P.83.
 39. Emdin CA, Callender T, Cao J, Rahimi K. Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials, // *EP Europace.* — 2015. — Vol. 17 №5-P.701—710.
 40. 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) // *The American Journal of Cardiology.* — 2014. — Vol.114 (8). — P.1217—1222.
 41. Fernandes GC., Fernandes A., Cardoso R. 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. — Vol.18(7). — P.1098-1105.
 42. Fisher M., Petrie M.C., Ambery P.D. et al. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: A meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol.3. — P.697—703.
 43. Forleo G.B., Mantica M., De Luca L. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2009. — Vol.20. — P. 22-28.
 44. Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus and the Framingham Heart Study // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2010. — Vol.20(3). — P.90-95.
 45. FuX., PanY., CaoQ. et al. Metformin restores electrophysiology of small conductance calcium-activated potassium channels in the atrium of GK diabetic rats. // *BMCCardiovasc.Disord.* — 2018.Vol.18. — P. 63.
 46. Gantz I., Chen M., Suryawanshi S. et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Cardiovasc.Diabetol.* — 2017. — Vol.16. — P.112.
 47. Giacchetti G., Sechi LA., Rilli S., Carey R. M.. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol.16. — P.120—126.
 48. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V. et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. // *Int. J. Cardiol.* — 2015. — Vol.184. — P.617—622.
 49. Gourdie RG., Dimmeler S., Kohl P. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease // *Nat Rev Drug Discov.* — 2016. — Vol.15(9). — P.620—638.
 50. Granger CB., Alexander JH., McMurray JJV. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. // *New England Journal of Medicine.* 2011. — Vol.365 (11). — P.981—992.
 51. Green J., Bethel M., Armstrong P. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol.373. — P.232—242.
 52. Grönberg T., Hartikainen J.E.K, Nuotio I. et al. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study Pacing // *Clin Electrophysiol.* — 2015. — Vol.38. — P.368-375.
 53. Gu J., Liu X., Wang X. et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. // *Europace.* — 2011. — Vol.13. — P.1256—1261.
 54. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. // *Eur Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P.1864-1872.
 55. Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. // *Card Electrophysiol Clin.* — 2021. — Mar;13(1). — P.25-3
 56. Hernandez A., Green J., Janmohamed S. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2018. — Vol.392. — P.1519—1529.
 57. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association 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. — Vol.42(5). — P.373–498.
58. Homan E.A., Reyes M.V., Hickey K.T., Morrow J.P. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. // *Front. Physiol.* — 2019. — Vol 9. — P.1847.
 59. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H. et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. // *JACC.* — 2014. — Vol.63. — P.2141–2147.
 60. Imprialos K.P., Boutari C., Stavropoulos K. et al. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: A play of chance or a viscosity-mediated reality? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2016. — Vol.88. — P.249–253.
 61. Irvanian S., Dudley SC.. The renin-angiotensin-aldosterone system, (RAAS) and cardiac arrhythmias // *Heart Rhythm.* — 2008.Vol.5(Suppl. 6). — P.12–17
 62. Ito I., Y. Hayashi., Y. Kawai. et al. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers // *Anesth Analg.* — 2006. — Vol.103. — P. 545–550.
 63. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. // *Heart Rhythm.* — 2019. — Vol.140(2). — P.e125–e151.
 64. Joy NG, Tate DB, Younk LM, Davis SN. Effects of Acute and Antecedent Hypoglycemia on Endothelial Function and Markers of Atherothrombotic Balance in Healthy Humans. // *Diabetes.* 2015. — Vol.64(7). — P.2571–2580.
 65. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P.2022–2031.
 66. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model // *Stroke.* — 2016. — Vol.47(3). — P.895–900.
 67. Karamichalakis N., Letsas K.P., Vlachos K. et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions // *Vasc Health Risk Manag.* -2015. — Vol.27. — P.555–562.
 68. Kernan W., Viscoli C., Furie K. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol.374. — P.1321–1331.
 69. Kim IS., Kim HJ., Kim TH et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. // *J Cardiol.* — 2018. — Vol.72. — P.105–112.
 70. Kim IS., Kim HJ., Kim TH. et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. // *J Cardiol.* — 2018. — Vol.72. — P.284–291.
 71. Kim YG., Han KD., Choi JI. et al. The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study. // *Cardiovasc Diabetol.* — 2019. — Vol.18(1)128. — P.33–35.
 72. Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: an RE-LY AF registry analysis // *Europace.* — 2020. — Vol.22(6). — P.870–877.
 73. Korantzopoulos P., Kokkoris S., Kountouris E. et al. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy // *Int. J. Cardiol.* -2008. — Vol.125. — P.e51–e53.
 74. Kunte H., Schmidt S., Eliasziw M. et al. Sulfonylureas Improve Outcome in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Ischemic Stroke. // *Stroke.* — 2007. — Vol.38. — P.2526–2530.
 75. Lee M., Saver J.L., Liao H. et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention. // *Stroke.* — 2017. — Vol.48. — P.388–393.
 76. Leonard CE., Hennessy S., Han X. et al. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence // *Trends Endocrinol Metab.* — 2017. — Vol.28(8). — P.561–586.
 77. Li WJ., Chen XQ., Xu LL. et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. // *Cardiovasc Diabetol.* — 2020. — Vol.19(1). — P.130.
 78. Li YG., Miyazawa K., Wolff A. et al. One-year risks of stroke and mortality in patients with atrial fibrillation from different clinical settings: The Gulf SAFE registry and Darlington AF registry. // *Int J Cardiol.* — 2019. — Vol.274. — P.158–162.
 79. Liou Y.S., Yang F.Y., Chen H.Y., Jong G.P. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study // *PLoS ONE.* — 2018. — Vol.13. — P.e0197245.
 80. Lip GY, Apostolakis S. Atrial fibrillation (acute onset). *BMJ Clin Evid.* 2014 Nov 27;2014:0210. PMID: 25430048; PMCID: PMC4246362
 81. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. // *Nat Rev Cardiol.* — 2017. — Vol.14(11). — P.627–628.
 82. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results—Study Results—// *ClinicalTrials.gov.* [(accessed on 20 June 2019)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179048>.
 83. Liu R., Wang H., Xu B. et al. Cerebrovascular Safety of Sulfonylureas: The Role of KATP Channels in Neuroprotection and the Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes // *Diabetes.* — 2016. — Vol.65. — P.2795–2809.
 84. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. // *Lancet.* — 2012. — Vol.380. — P. 1749–1758.
 85. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol.375. — P.1834–1844.
 86. Marx N., Walcher D., Raichle C. et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2004. — Vol.24(3). — P.540–545.
 87. Mentias A., Shantha G., Adeola O. et al. Role of diabetes and insulin use in the risk of stroke and acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation: A Medicare analysis. // *Am. Heart J.* — 2019. — Vol.214. — P.158–166.
 88. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. // *Diabetes Obes Metab.* — 2013. — Vol.15(10). — P.938–953.
 89. Monami M., Nreu B., Scatena A. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J. Endocrinol. Investig.* — 2017. — Vol.40. — P.1251–1258.
 90. Moss AS, Dimitropoulos G, Connolly DL, Lip GYH. Considerations and treatment options for patients with comorbid atrial fibrillation and diabetes mellitus. // *Expert Opin Pharmacother.* — 2017. — Vol.18(11). — P.1101–1114.

91. Naser N., Dilic M., Durak A., et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation // *Materia Socio Medica*. — 2017. — Vol.29 (4). — P. 231-236.
92. Nreu B., Dicembrini I., Tinti F. et al. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. — 2020. — Vol.30(7). — P.1106-1114.
93. Ntaios G., Papavasileiou V., Diener HC. et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // *Int J Stroke*. —2017. — Vol.12. — P.589—596.
94. Ostropelets A., Elias PA., Reyes MV. et al. Metformin Is Associated With a Lower Risk of Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias Compared With Sulfonylureas: An Observational Study. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. — 2021. — Vol.14(3). — P:e009115.
95. Ou H.T., Chang K.C., Li C.Y., Wu J.S. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A nation-wide longitudinal study // *Cardiovasc.Diabetol*. — 2016. — Vol.15. — P.41.
96. Pallisgaard J.L., Brooks M.M., Chaitman B.R. et al. Thiazolidinediones and Risk of Atrial Fibrillation among Patients with Diabetes and Coronary Disease. // *Am. J. Med*. — 2018. — Vol.131. — P.805—812.
97. Pallisgaard J., Lindhardt T., Staerk L. et al. Thiazolidinediones are associated with a decreased risk of atrial fibrillation compared with other antidiabetic treatment: A nationwide cohort study. // *Eur. HeartJ. Cardiovasc.Pharm*. — 2017. — Vol.3. — P.140—146.
98. Palmer SC., Tendal B., Mustafa RA. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials// *BMJ*. — 2021. — Vol.372. — P.m4573.
99. Patti G., Di Gioia G., Cavallari I., Nenna A. Safety and efficacy of non vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials // *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. — 2017. — Vol.33 (3).
100. Pfeffer M., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome // *N. Engl. J. Med*. — 2015. — Vol.373. — P.2247—2257.
101. Qin D., Leef G., Alam MB. et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs for rhythm control of atrial fibrillation // *J Cardiol*. — 2016. — Vol.67(5). — P.471-476.
102. Razavi Nematollahi L., Kitabchi AE., Stentz FB L. et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. // *Metabolism*. 2009. — Vol.58(4). — P.443—448.
103. Reiff S., Fava S. All-cause mortality in patients on sulphonylurea monotherapy compared to metformin monotherapy in a nation-wide cohort // *Diabetes Res Clin Pract*. — 2019. — Vol.147. — P.62—66.
104. Ren H., Shao Y., Wu C. et al. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. // *Mol Cell Endocrinol*. — 2020. — Vol.15. — P.500.
105. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke // *Stroke*. — 2012. — Vol.43. — P.2689 — 2694.
106. Rizzo MR., Sasso FC., Marfella R., et al. Autonomic dysfunction is associated with brief epi sodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2015. — Vol.29 (1). — P.88—92.
107. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S. et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. // *J Am Coll Cardiol*. — 2013. — Vol.62. — P.2199—2204.
108. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O. et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. // *JAMA*. — 2019. — Vol.321. — P.69—79. .
109. 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 // *The Lancet*. -2014. — Vol.383 (9921). — P.955— 962.
110. Salpeter S. R., Greyber E., Pasternak G. A., Salpeter E. E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. // *CochraneDatabaseSyst*. -2010. — Vol. 20.
111. Schnabel RB., Yin X., Gona P. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. // *Lancet*. — 2015. — Vol.386. — P.154—162.
112. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women// *J Am Coll Cardiol*. — 2012. — Vol.60. — P.1421—1428
113. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal // *Physiol Rev*. — 2011. — Vol.91(1). — P.265—325.
114. Scirica B.M. Prevalence, incidence, and implications of silent myocardial infarctions in patients with diabetes mellitus// *Circulation*. — 2013. — Vol.127. — P.965-967.
115. Shao Q., Meng L., Lee S. et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats // *Cardiovasc Diabetol*. — 2019. — Vol.18(1). — P.165.
116. Shi W., Zhang W., Zhang D. et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis // *Heart Rhythm*. -2021. — Vol.18(7). — P.1090-1096.
117. Sinha B., Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure // *Diabetes Res. Clin.Pract*. — 2019. — Vol.150. — P.8—16.
118. Soran H., Banerjee M., Mohamad J.B. et al. Risk factors for failure of direct current cardioversion in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation // *Biomed Res Int*. — 2018. — P.5936180.
119. Su G., Mi S., Tao H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. // *Cardiovasc Diabetol*. — 2011. — Vol.10. — P.19.
120. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol.352. — P.854—865.
121. van Doorn S, Debray TPA, Kaasenbrood F, Hoes AW, Rutten FH, Moons KGM, Geersing GJ. Predictive performance of the CHA2DS2-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Haemost*. — 2017. — Jun;15(6). — P.1065-1077.

122. Varma N., Marrouche NF, Aguinaga L. et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHR/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. //Journal of the American College of Cardiology. — 2020. — Vol.76. — P:1363-1374.
123. Veglio M., Bruno G., Borra M. et al. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort //J Intern Med. — 2002. — Vol.251. — P.317-324.
124. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. — 2018. — Vol.61(10). — P.2108-2117.
125. 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. — Vol.74(8).P.1107-1115.
126. Weih M., Amberger N., Wegener S. et al. Sulfonylurea drugs do not influence initial stroke severity and in-hospital outcome in stroke patients with diabetes.//Stroke. — 2001. — Vol.32. — P.2029—2032.
127. White W., Cannon C., Heller S. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. //N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol.369. — P.1327—1335.
128. Wiviott S., Raz I., Bonaca M. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.// N. Engl. J. Med- 2019. — Vol.380. — P.347—357.
129. Wu J., Foote C., Blomster J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2016. — Vol.4. — P.411—419.
130. 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. — Vol.33.№9. — P.835.
131. Yoon M., Yang P.S., Jang E. et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. //Thromb Haemost. — 2019. — Vol.119(10). — P.1695—1703.
132. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. — 2020. — Vol.75(4). — P.422-434.
133. Zhang Q, Liu T, Ng CY, Li G. Diabetes mellitus and atrial remodeling: mechanisms and potential upstream therapies // Cardiovasc Ther. — 2014. — Vol.32(5). — P.233—241.
134. Zhang Z., Zhang X., Korantzopoulos P. et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: A meta-analysis. // BMC Cardiovasc.Disord. — 2017. — Vol.17. — P.96.
135. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. // Tex Heart Inst J. — 2015. — Vol.42(1). P.6-15.
136. Zinman B., Wanner C., Lachin J. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol.373. — Vol.2117—2128.
137. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the Role of Oxidative Stress in Atrial Fibrillation and Diabetes: Editorial Comment. // J Cardiovasc Electrophysiol. — 2015. — Vol.26 (2). — P.223—225.

Сучасні підходи до лікування фібриляції передсердь у хворих цукровим діабетом

С.А. Серік, В.І. Строна

«Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна.

У статті аналізуються основні клінічні і теоретичні дані щодо особливостей лікування фібриляції передсердь (ФП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД). Розглянуті диференційовані підходи корекції вказаних порушень серцевого ритму у цієї категорії хворих, серед яких методами першого вибору є гіпоглікемічна терапія і катетерна абляція. На даний момент, окрім метформіна, що є основою для терапії більшості хворих з ЦД 2 типу, використовуються нові класи препаратів: інгібітори натрійглюкозного котранспортера-2 (НКЗТГ-2), агоністи рецептора глюкагоноподібного пептида-1 (аГПП-1), інгібітори дипептилпептидази-4 (ІДПП-4). Результати рандомізованих досліджень, виконані з використанням вказаних класів препаратів, показали різний рівень кардіологічної ефективності і безпеки при лікуванні хворих з ФП.

Ключові слова: цукровий діабет, фібриляція передсердь, гіпоглікемічні препарати, катетерна абляція, електроімпульсна терапія.

Modern approaches to the treatment of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus

S.A. Serik, V.I. Strona

«National Institute of Therapy L.T. Malaya NAMS of Ukraine », Kharkiv, Ukraine

The article analyzes the main clinical and theoretical data on the features of the treatment of atrial fibrillation (AF) in combination with diabetes mellitus (DM). Differentiated approaches to the correction of these cardiac arrhythmias in this category of patients are considered, among which the methods of first choice are hypoglycemic therapy and catheter ablation. Currently, in addition to metformin, which is the basis for the treatment of most patients with type 2 diabetes, new classes of drugs are used: sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, agonists of the receptor for glucagon-like peptide-1 (aGPP-1), dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. The results of randomized trials performed using these classes of drugs have shown different levels of cardiac efficacy and safety in the treatment of patients with AF.

Key Words: diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypoglycemic drugs, catheter ablation, electric pulse therapy.

Контактна інформація: Серік Сергій Андрійович — зав. відділом ІХС і метаболічних порушень, доктор медичних наук, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», 61039, Харків, пр. Л. Малої, 2-а, тел. (057) 373-90-41, 097-210-15-09, e-mail: vstrona@ukr.net.

Стаття надійшла 23.01.2022 р.