

Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: современный взгляд на проблему

Сахарный диабет (СД) и фибрилляция предсердий (ФП) относятся к наиболее социально значимым заболеваниям современности. Можно с уверенностью считать их достигшими уровня эпидемии XXI века. Специфическая взаимосвязь между СД и ФП именно в последние годы стала привлекать к себе особо пристальное внимание. Однако несмотря на значительное количество проведенных исследований, до сих пор нет однозначного понимания причинно-следственной взаимосвязи между СД и ФП. Обзор литературы посвящен имеющимся данным о риске развития ФП у пациентов с СД, вопросам о влиянии тяжести СД на риск развития ФП, влиянии сахароснижающих препаратов на механизмы развития ФП, а также о взаимодействии антидиабетических и антитромбоцитарных препаратов, детализации тактики применения антикоагулянтов в спектре полифармации СД.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, сахарный диабет, риск развития, профилактика.

Сахарный диабет (СД) и фибрилляция предсердий (ФП) считаются одними из наиболее социально значимых заболеваний современности, можно с уверенностью считать их достигшими уровня эпидемии XXI века [7].

По данным Фремингемского исследования, пациенты с ФП имеют в 1,5–2 раза более высокий риск годовой смертности по сравнению с общей популяцией, а СД, как и артериальная гипертензия (АГ), является независимым фактором риска развития ФП с относительным риском для мужчин 1,4, а для женщин — 1,6 [18]. Эта закономерность сохранялась и после учета влияния возраста и других сопутствующих факторов риска развития ФП. Ежегодно у 5 % лиц с диагностированной «неклапанной» ФП развиваются нарушения мозгового кровообращения, что в 2–7 раз чаще, чем у лиц без данного нарушения ритма [1]. По данным исследователей из клиники Майо, происходит непрерывное нарастание клинической тяжести этого заболевания, что привело за последние 15 лет к 2–3-кратному возрастанию частоты госпитализаций по поводу ФП [17]. Проведенными после этого многочисленными исследованиями было установлено, что ФП у больных СД встречается по крайней мере в 2 раза чаще, чем у людей без СД [12], и в 3 раза чаще, если, кроме СД, имеет место АГ [14].

За последние 50 лет частота распространения ФП возросла в 2,5 раза, особенно среди лиц старших возрастных групп. Принимая во внимание факт прогрессивного старения населения в индустриально-развитых странах мира, многие авторы считают, что заболеваемость этой патологией будет непреклонно расти [1, 12, 18]. В настоящее время пожилые люди — это чаще всего лица с большим количеством сопутствующих заболеваний, включая ожирение, АГ, сердечную недостаточность (СН),



В.Д. Немцова

Харьковский национальный медицинский университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Немцова Валерія Данилівна
к. мед. н., доцент кафедри клінічної фармакології

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
E-mail: valeriyana@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
23 грудня 2014 р.

ишемическую болезнь сердца и СД, поэтому особенности коморбидности этих нозологий еще долго будут оставаться предметом интенсивного изучения.

Если взаимосвязь между увеличением заболеваемости СД 2 типа и ростом застойной СН достаточно хорошо известна, то специфическая взаимосвязь между СД и ФП именно в последние годы стала привлекать к себе особо пристальное внимание.

Одним из важнейших исследований, обративших внимание на ФП как на один из важнейших сердечно-сосудистых факторов, определяющих результаты интенсивной терапии больных СД 2 типа, стало исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [5]. В этом исследовании было проанализировано, насколько ФП влияет на смертность и сердечно-сосудистый риск у больных СД. В заключение авторами исследования был сделан вывод о том, что ФП является сильным независимым маркером общей и сердечно-сосудистой смертности, а также тяжелой хронической СН (ХСН) у больных СД. За этим выводом последовала рекомендация более агрессивной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ФП и СД, основанная на получении большего абсолютного благоприятного эффекта от снижения артериального давления у данной категории больных.

С результатами этого исследования согласуются данные другого крупномасштабного исследования [12], дизайн которого давал возможность оценить значимость СД как фактора риска развития ФП, однозначно продемонстрировавшего, что СД сам по себе является мощным и независимым фактором риска развития фибрилляции и трепетания предсердий.

Однако несмотря на значительное количество проведенных исследований, до сих пор нет однозначного понимания причинно-следственной взаимосвязи между СД и ФП.

В настоящее время считается, что в основе взаимосвязи СД и ФП лежит целый ряд патофизиологических механизмов [1]. С одной стороны, это характерная для СД совокупность морфофункциональных и биохимических изменений миокарда, называемая диабетической кардиомиопатией и приводящая к развитию диастолической дисфункции левого желудочка, значительному увеличению размеров левого предсердия на фоне стимуляции фиброза сердечной мышцы и раннему появлению признаков застойной СН. Кроме того, как наличие СД может провоцировать поражение сердца и развитие ХСН, так и

сама ХСН способствует развитию инсулинорезистентности. Сочетание ХСН и СД ассоциируется с высокой частотой осложнений, в том числе в виде нарушений ритма. Патофизиологические механизмы развития аритмий при ХСН и СД имеют общие черты и носят многофакторный характер. Так, при наличии ХСН отмечается перегрузка объемом и давлением, интерстициальный фиброз, нейрогормональная активация, эндотелиальная дисфункция, дисбаланс провоспалительных цитокинов, что провоцирует развитие аритмий [2]. В ряде исследований продемонстрировано наличие у больных СД повышенного уровня С-реактивного белка, для которого также характерно стимулирование развития миокардиального фиброза и диастолической дисфункции [1].

С другой стороны, сочетание в большинстве случаев СД 2 типа с АГ еще в большей степени способствует развитию диастолической дисфункции. Кроме того, для СД свойственно ускоренное развитие коронарного атеросклероза с характерным хроническим ишемизирующим и гипоксическим воздействием на миокард с последующим образованием зон фиброза как морфологической основы феномена «re-entry» и, как следствие, возрастанием аритмогенной готовности миокарда [1, 7].

Имеются научные данные, согласно которым СД вызывает ремоделирование иннервации предсердий, включая парасимпатическую и гетерогенную симпатическую деиннервацию. Так, в многоцентровом перекрестном (cross-sectional) контролируемом исследовании, включающем 1992 пациента с СД 2 типа, была продемонстрирована тесная взаимосвязь между вегетативной дисфункцией и бессимптомной ФП у больных СД 2 типа [15].

В то же время было установлено, что механизмы, формирующие нарушения углеводного обмена, наиболее тесно связаны с механизмами формирования ритма сердца, как в норме, так и при его патологии. Рядом научных работ показано, что отсутствие инсулина или состояние инсулинорезистентности не только резко нарушает поступление глюкозы внутрь миоцита, но и дезинтегрирует электрофизиологическую деятельность его ионных каналов. Этот процесс получил название электрофизиологического ремоделирования ионных каналов и активно изучается в последнее время. Установлено, что такие состояния, как гиперинсулинемия, гипергликемия, дефицит инсулина, усугубляют нарушения внутриклеточной регуляции ионов Na^+ и Ca^{++} . В работах Z.H. Lu и соавт. высокие уровни HbA_{1c} были связаны с повышенным риском

рецидива мерцательной тахикардии у пациентов с СД 2 типа и пароксизмальной ФП, подвергшихся катетерной абляции [11]. У больных с длительным и тяжелым течением СД на этапе абсолютного дефицита инсулина внутриклеточное содержание ионов Na^+ и Ca^{++} значительно повышено, отмечается нарушение мембранного транспорта Ca^{++} , снижение активности Na^+/K^+ -АТФ-азы сарколеммы, что создает высокий риск электрофизиологических нарушений, способствующих развитию различных аритмий, в том числе и ФП. Наличие подобного электролитного дисбаланса, по-видимому, может отражаться и на эффективности ряда препаратов, регулирующих эти ионные потоки, в частности, антиаритмиков I класса, антагонистов кальциевых каналов, что необходимо учитывать при их назначении.

Гипогликемия является довольно частым и потенциально опасным для жизни неблагоприятным эффектом некорректного лечения СД. На фоне гипогликемии могут развиваться различные проявления ишемии (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт), а также возникнуть аритмии, в том числе ФП, желудочковая тахикардия. Наибольший риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гипогликемическими состояниями при СД 2 типа, имеется у пожилых пациентов в силу наличия у них зачастую нескольких сопутствующих заболеваний и связанной с этим полипрагмазией. Исследования, проводимые М. Hanefeld и соавт., показали, что пожилые пациенты с СД имеют более чем 20 % риск развития ФП [9]. При уровне глюкозы в крови < 3 ммоль/л в течение более 30 мин увеличение времени QTc и желудочковая тахикардия происходят с повышенным риском фибрилляции желудочков и внезапной смерти. Резкие изменения средней амплитуды колебания глюкозы (mean amplitude of glucose excursion — MAGE) более 5 ммоль/л способствуют большей уязвимости электрической стабильности сердца, особенно у ослабленных больных с наличием ишемической болезни сердца и вегетативной дисфункцией. При длительном наблюдении за 6052 мужчинами и 1014 женщинами на протяжении в среднем 26,2 года низкие уровни плазменного инсулина натощак в средневозрастной популяции ассоциировались с более высокой частотой возникновения ФП [10]. Таким образом, при подборе антигипергликемической терапии необходимо для категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений отдавать предпочтение препаратам с низким риском развития тяжелой гипогликемии.

Однако не все эпидемиологические исследования выявили тесную взаимосвязь развития ФП

при СД. В своих работах G.A. Nicolas и соавт. [13] сообщают, что СД был независимым предиктором МА только у женщин. O. Fatemi и соавт. у пациентов из когорты ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) проспективно рандомизированным двойным слепым методом оценивали влияние интенсивного гликемического контроля на возникновение ФП у 10082 пациентов с СД [8]. Авторы пришли к выводу, что интенсивный гликемический контроль не влияет на частоту развития впервые выявленной ФП.

Тем не менее, после получения достаточно весомых данных о повышенном риске развития ФП у пациентов с СД возникли вопросы о влиянии тяжести СД на риск развития ФП, влиянии сахароснижающих препаратов на механизмы развития ФП, а также вопросы о взаимодействии антидиабетических и антитромбоцитарных препаратов, детализации тактики применения антикоагулянтов в спектре полифармации СД.

S. Dublin и соавт. в своих работах поставили целью оценить взаимосвязь фармакологически контролируемого СД и развития ФП [6]. По данным этих исследователей, относительный риск (ОР) развития ФП у лиц с СД, не нуждающимся в фармакологической коррекции, не отличался достоверно от ОР у лиц без нарушений углеводного обмена и составлял всего 1,04 (95 % ДИ 0,75–1,45). Возможно, это объясняется тем, что СД у данной выборки больных имел более мягкое течение, и длительность нарушений углеводного обмена была небольшая. Оценивая взаимосвязь СД, нуждающегося в фармакологической коррекции, с приступами ФП, исследователи обнаружили следующее: риск развития ФП повышался на 3 % с каждым годом увеличения длительности СД (95 % ДИ 1–6 %), ОР развития ФП возрастал по мере увеличения декомпенсации показателей углеводного обмена. В результате были сделаны выводы, что СД, нуждающийся в фармакологическом контроле, ассоциируется с 40 % повышением риска развития ФП, и этот риск тем выше, чем более длительно протекает СД и чем хуже осуществляется контроль гликемических показателей.

В другом исследовании, основной целью которого было изучение возможности метформина в предотвращении возникновения ФП у пациентов с СД 2 типа, после 13 лет наблюдения были сделаны выводы об уменьшении риска ФП у пациентов с СД 2 типа, находящихся на противодиабетической монотерапии метформином, предположительно путем ослабления тахииндуцированного миолиза клеток предсердий (atrial cell tachycardia-induced myolysis) и окислительного стресса [16].

Таблица. Рекомендации по ведению пациентов с аритмиями при СД (Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC в сотрудничестве с EASD (2013))

Рекомендации	Класс ¹	Уровень ²
У больных СД должен производиться скрининг ФП в связи с достаточно высокой частотой встречаемости, повышением уровня инвалидности и смертности	IIA	C
Пероральные антикоагулянты (ABK или новые — дабигатран, ривароксабан, апиксабан) рекомендованы больным СД и ФП, если не противопоказаны	I	A
При назначении антитромботической терапии у пациентов с ФП и СД должна производиться оценка риска кровотечения (шкала HAS-BLED)	IIA	C
Пациентам с СД должен проводиться скрининг факторов риска внезапной сердечной смерти	IIA	C
Пациентам с СД и ишемической кардиомиопатией с фракцией выброса левого желудочка < 35 %, а также пережившим фибрилляцию желудочков или стойкую желудочковую тахикардию рекомендуется использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора	I	A
Для предотвращения внезапной смерти пациентам с СД и СН, а также после инфаркта миокарда рекомендуются бета-блокаторы	I	A

Примечание. ¹Класс рекомендаций; ²уровень доказательности.

Составляя план лечения пациентов с СД, необходимо учитывать, что СД является одним из компонентов новой схемы для стратификации риска инсульта при ФП — CHA₂DS₂-VASc (СН, гипертензия, возраст > 75 лет удвоенный, СД, инсульт удвоенный, сосудистые заболевания, возраст 65–74 года и женский пол), утвержденной Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ФП в 2010 г. [3]. На основании результатов ряда исследований и совместных рекомендаций ESC и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) второго пересмотра (2013) в качестве профилактической терапии все пациенты с ФП должны принимать пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К — АВК или новые антикоагулянты) во всех случаях, когда они не противопоказаны и когда пациент готов их принимать (таблица) [3, 7]. Монотерапия ацетилсалициловой кислотой не рекомендуется для предотвращения тромбоемболических осложнений у пациентов с СД и ФП, но при отказе или невозможности применения АВК или новых оральных антикоагулянтов комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля должна быть рассмотрена как альтернатива [4, 7]. При использовании АВК ключевым параметром является МНО (международное нормализованное отношение) в диапазоне 2,0–3,0, имеющее оптимальное соотношение предотвращения инсульта и системной эмболии и риска кровотечения у пациентов с СД и неклапанной ФП. Менее высокое МНО (1,8–2,5) предлагается для старческого возраста, но пока это не подтверждено исследованиями [7]. Комбинации АВК с антитромбоцитарной терапией не предоставляют дополнительных преимуществ в отношении ишемического инсульта и сосудистых событий и ведут к повышению числа кровотечений [3]; таких сочетаний следует избегать [7]. Принимая во внимание, что многоцентровое исследование ADVANCE,

включившее более 11 тыс. пациентов с СД, показало, что при сочетании СД 2 типа и ФП наблюдается существенное повышение риска смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [5], и поскольку ФП часто протекает бессимптомно, согласно последним рекомендациям ESC в сотрудничестве с EASD (см. таблицу), значительная часть пациентов с СД должна подвергаться скринингу по ФП в случае любого подозрения на наличие пароксизмальной или постоянной ФП (при пальпации пульса, рутинной 12-канальной ЭКГ или холтеровском мониторинге) [7].

Растущая заболеваемость СД по всему миру привела к тому, что на 2011 г. примерно у 360 млн человек было выявлено это заболевание, среди которых у 95 % — СД 2 типа. В литературе приводится высказывание профессора Anushk Patel, директора отдела сердечно-сосудистых заболеваний Георгиевского института международного здоровья (Университет Сиднея, Австралия), по мнению которого при возрастании количества больных СД к 2025 г. до 380 млн человек количество больных ФП среди них возрастет до 40 млн [1]. В последних рекомендациях ESC/EASD (2013) число лиц с СД к 2030 г. угрожает достичь 552 млн человек. Исходя из такого прогноза, в ближайшей перспективе роль СД в формировании контингента, страдающего ФП, может стать ведущей во всем мире. Принимая во внимание значимость ФП как серьезной проблемы общественного здравоохранения, ее тесную взаимосвязь с риском возникновения нарушений мозгового кровообращения и развитием тяжелой СН — двух наиболее тяжелых и экономически-затратных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих зачастую продолжительность жизни больных, вопросы коморбидности данной патологии еще долго будут предметом пристального изучения во всем мире.

Список литературы

1. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке // Сахарный диабет.— 2011.— № 1.— С. 53—60.
2. Плинокосова Л.А., Клестер Е.Б., Лычев В.Г. и др. Прогностическая оценка нарушения ритма при сочетании хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа (по результатам суточного мониторинга ЭКГ) // Фундаментальные исследования.— 2013.— № 9 (6).— С. 1106—1109.
3. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.— 2010.— N 31.— P. 2369—2429.
4. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // Lancet.— 2006.— N 367.— P. 1903—1912.
5. Du X.T., de Galan B., Abadir E. et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // Eur. Heart J.— 2009.— N 30 (9).— P. 1128—1135.
6. Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L. et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation // J. Gen. Intern. Med.— 2010.— N 25 (8).— P. 853—858.
7. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal.— 2013.— N 34.— P. 3035—3087.
8. Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C. et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) // Am. J. Cardiol.— 2014.— Vol. 114 (8).— P. 1217—1222.
9. Hanefeld M., Ganz X., Nolte C. Hypoglycemia and cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2 // Herz.— 2014.— Vol. 39 (3).— P. 312—319.
10. Linda S.B. Johnson, Tord Juhlin, Gunnar Engstrom, Peter M. Nilsson. Low fasting plasma insulin is associated with atrial fibrillation in men from a cohort study—the Malmö preventive project // BMC Cardiovascular Disorders.— 2014.— N 14.— P. 107.
11. Lu Z.H., Liu N., Bai R. et al. HbA_{1c} levels as predictors of ablation outcome in type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation // Herz.— 2014.— Oct. 23.— DOI: 10.1007/s00059-014-4154-6.
12. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease // Int. J. Cardiol.— 2005.— N 105.— P. 315—318.
13. Nichols G.A., Reinier K., Chugh S.S. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation // Diabetes Care.— 2009.— N 32.— P. 1851—1856.
14. Ostgren C.J., Merlo J., Rastam L., Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // Diabetes Obes. Metab.— 2004.— N 6 (5).— P. 367—374.
15. Rizzo M.R., Sasso F.C., Marfella R. et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes // J. Diabetes Complications.— 2014.— Sep. 16.— P. S1056—8727 (14)00259—1).
16. Shang-Hung Chang, Lung-Sheng Wu, Meng-Jiun Chiou 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.— N 13 (1).— P. 123.
17. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // Circulation.— 2003.— N 108 (6).— P. 711—716.
18. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // Stroke.— 1991.— N 22.— P. 983—988.

В.Д. Немцова

Харківський національний медичний університет

Цукровий діабет і фібриляція передсердь: сучасний погляд на проблему

Цукровий діабет (ЦД) і фібриляція передсердь (ФП) належать до найбільш соціально значущих захворювань сучасності. Можна з певністю вважати, що вони досягли рівня епідемії XXI століття. Специфічний взаємозв'язок між ЦД і ФП саме останніми роками почав привертати до себе особливо пильну увагу. Однак незважаючи на значну кількість проведених досліджень, досі немає однозначного розуміння причинно-наслідкового взаємозв'язку між ЦД і ФП. Огляд літератури присвячений даним про ризик розвитку ФП у пацієнтів із ЦД, вплив тяжкості ЦД на ризик розвитку ФП, вплив цукрознижувальних препаратів на механізми розвитку ФП, а також про взаємодію антидіабетичних і антитромбоцитарних препаратів, деталізацію тактики застосування антикоагулянтів у спектрі поліфармації ЦД.

Ключові слова: фібриляція передсердь, цукровий діабет, ризик розвитку, профілактика.

V.D. Nemtsova

Kharkiv National Medical University

Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a modern view on the problem

Diabetes mellitus (DM) and atrial fibrillation (AF) are among the most socially significant diseases of our time. It can be stated with confidence that they have reached the level of the epidemic of the 21st century. The specific relationship between diabetes and atrial fibrillation became a matter of special attention just in recent years. However, despite a large number of the conducted investigations, there is still no clear understanding of the causal relationship between DM and AF. This literature review is devoted to the available data on the risk of AF development in patients with DM. The questions of the impact of the diabetes severity on the risk of AF development, the effects of glucose-lowering drugs on the AF mechanisms have been considered, as well as the interaction of anti-diabetic and anti-platelet drugs, detailed tactics of the use of anticoagulants in the spectrum of diabetes polypharmacy.

Key words: atrial fibrillation, diabetes, the risk of development, prevention.