

Сахарный диабет и нарушения ритма сердца

Л. Ю. Моргунов, <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>, morgunov.ly@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Введение. Связь между сахарным диабетом, развитием аритмий и нарушений проводимости сердца изучена недостаточно. Нарушения ритма и проводимости наблюдаются при сахарном диабете в виде фибрилляции и трепетания предсердий, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, синоаурикулярной, внутрисердечной и атриовентрикулярной блокады, удлинения интервала QT.

Цель работы. Проанализировать опубликованные работы, посвященные распространенности предсердных и желудочковых аритмий, а также нарушениям проводимости у пациентов с сахарным диабетом.

Результаты. Проведен анализ исследований, посвященных нарушениям сердечного ритма у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Отмечается высокая распространенность фибрилляции предсердий при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Сахарный диабет является одним из важнейших факторов риска развития фибрилляции предсердий и предиктором ее осложнений — инсульта и тромбоэмболии. Сахарный диабет увеличивает частоту фибрилляции предсердий и других аритмий, а в сочетании с другими факторами риска возрастают частота жизнеопасных осложнений и число госпитализаций. Плохо компенсированный диабет и сопутствующие заболевания ассоциировались с более высокой частотой аритмий. Сахарный диабет является независимым предиктором атриовентрикулярной блокады, в том числе III степени. Удлинение интервала QT также увеличивает сердечно-сосудистую смертность при диабете. Показана неоднозначная роль гипогликемических состояний в развитии аритмий. Метаанализы представленных исследований ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа демонстрируют снижение частоты аритмий, особенно фибрилляции и трепетания предсердий. При нарушениях ритма сердца и сахарном диабете ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера представляются препаратами, обладающими достаточно высокой антиаритмической эффективностью и имеющими наибольшую доказательную базу аритмогенного действия. Показана потенциальная роль сахароснижающих препаратов различных классов для профилактики аритмий у пациентов с сахарным диабетом.

Заключение. Связь между сахарным диабетом и нарушениями ритма сердца очевидна, хотя этому аспекту уделяется недостаточно внимания. Наиболее частой аритмией при сахарном диабете является фибрилляция предсердий, хотя встречаются и любые другие нарушения ритма и проводимости. При имеющихся аритмиях или для предотвращения риска их развития необходимо учитывать назначаемую сахароснижающую терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет, нарушения ритма сердца, сахароснижающая терапия.

Для цитирования: Моргунов Л. Ю. Сахарный диабет и нарушения ритма сердца. Лечащий Врач. 2024; 3 (27): 7-15. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.3.001>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias

L. Yu. Morgunov, <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>, morgunov.ly@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Background. The relationship between diabetes mellitus, the development of arrhythmias and cardiac conduction disorders has not been sufficiently studied. Rhythm and conduction disorders are observed in diabetes mellitus in the form of atrial fibrillation and fluttering, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, sinoauricular, intraventricular and atrioventricular blockade, prolongation of the QT interval. **Objective.** To analyze published works on the prevalence of atrial and ventricular arrhythmias, as well as conduction disorders in patients with diabetes mellitus.

Results. The analysis of studies on cardiac arrhythmias in patients with impaired carbohydrate metabolism was carried out. There is a high prevalence of atrial fibrillation in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus is one of the most important risk factors for the development of atrial fibrillation and a predictor of its complications — stroke and thromboembolism. Diabetes mellitus increases the frequency of atrial fibrillation and other arrhythmias, and in combination with other risk factors, the frequency of life-threatening complications and the number of hospitalizations increases. Poorly compensated diabetes and concomitant diseases were associated with a higher incidence of arrhythmias. Diabetes mellitus is an independent predictor of atrioventricular block, including grade III. Prolongation of the QT interval also increases cardiovascular mortality in diabetes. The ambiguous role of hypoglycemic conditions in the development of arrhythmias is shown. Meta-analyses of the presented studies of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors demonstrate a decrease

in the frequency of arrhythmias, especially atrial fibrillation and flutter. In cases of cardiac arrhythmias and diabetes mellitus, SGLT2i are represented by drugs with sufficiently high antiarrhythmic efficacy and having the greatest evidence base of arrhythmogenic action. The potential role of hypoglycemic drugs of various classes for the prevention of arrhythmias in patients with diabetes mellitus has been shown. **Conclusion.** The link between diabetes mellitus and cardiac arrhythmias is obvious, although insufficient attention is paid to this aspect. The most common arrhythmia in diabetes is atrial fibrillation, although there are any other rhythm and conduction disorders. If there are arrhythmias or to prevent the risk of their development, it is necessary to take into account the prescribed hypoglycemic therapy.

Keywords: diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, hypoglycemic therapy.

For citation: Morgunov L. Yu. Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias. Lechaschi Vrach. 2024; 3 (27): 7-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.3.001>

Conflict of interests. Not declared.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. СД оказывает влияние и на систему электропроводимости сердца, что может привести к летальным аритмиям и внезапной сердечной смерти (ВСС). СД и нарушения ритма имеют сложную взаимосвязь, и аритмии не могут быть ассоциированы лишь с ишемией и вегетативной нейропатией. Гипо- и гипергликемия, а также колебания уровня глюкозы могут вызывать аритмии, активируя различные пути, структурное ремоделирование может ускорить и усугубить развитие заболевания, а митохондриальная дисфункция, изменяя структуру и метаболизм кардиомиоцитов, способствует его прогрессированию посредством окислительного стресса и воспаления [1].

Хроническая гипергликемия при СД 2-го типа вызывает долговременное повреждение сердца, а метаболические нарушения соотносятся с его аномальной электрофизиологией и повышенным риском нарушений ритма, таким образом, пациенты с обоими типами диабета имеют высокий риск ВСС, возникающей вследствие желудочковых тахикардий [2].

У пациентов с СД риск ВСС в 2-10 раз выше, чем у лиц без СД. Лежащие в основе механизмы повышенного риска ВСС сложны и многофакторны; основными патофизиологическими факторами являются диабетическая автономная кардиальная нейропатия (КАН), метаболические изменения, «немая» ишемия и полипрагмазия [3].

Связь между СД 2-го типа, развитием аритмий и нарушений проводимости сердца изучена недостаточно. Нарушения ритма наблюдаются в виде фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП), желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), а нарушение проводимости — в виде синоаурикулярной, внутрижелудочковой и атриовентрикулярной блокады (САБ, ВЖБ и АВБ) или указаний на имплантацию кардиостимулятора.

Анализ данных 617 000 пациентов с СД 2-го типа и 2 303 391 больного контрольной группы показал увеличение частоты нарушений ритма при СД и в общей популяции практически во всех возрастных группах, особенно ФП и ТП. У пациентов с СД 2-го типа по сравнению с его отсутствием риски аритмий были выше, в том числе в категории ФП/ТП (ОР = 1,17; 95% ДИ 1,16-1,18), комбинации САБ, АВБ или имплантации кардиостимулятора (ОР = 1,40; 95% ДИ 1,37-1,43), ЖТ/ФЖ (ОР = 1,08; 95% ДИ 1,04-1,13). У больных СД 2-го типа, у которых кардиометаболические факторы риска (ФР) находились в пределах целевого диапазона, риск аритмии и нарушений проводимости при СД 2-го типа и без него составлял при ФП/ТП ОР = 1,09; 95% ДИ 1,05-1,14, совокупность САБ, АВ-блокады или имплантации кардиостимулятора — ОР = 1,06; 95% ДИ 0,94-1,18, ЖТ/ФЖ —

ОР = 0,97; 95% ДИ 0,80-1,17 по сравнению с контрольной группой [4].

При изучении распространенности нарушений ритма при СД 2-го типа проводилось перекрестное исследование при участии 100 пациентов с аритмиями, в котором синусовая тахикардия оказалась самой распространенной разновидностью аритмии, обнаруживаемой у 32% пациентов, у 20% больных выявлялась полная блокада сердца, у 15% — синусовая брадикардия и у еще 15% — ФП. Желудочковая экстрасистолия обнаруживалась у 10%, предсердная — у 3%. Также у 3% пациентов выявлялась АВБ первой степени, у 1% — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, а еще у 1% — ЖТ. Плохо компенсированный СД и сопутствующие заболевания ассоциировались с более высокой частотой аритмий. У 62% пациентов наблюдался удлинённый интервал QT, у большинства из них регистрировалась КАН [5].

Опубликовано несколько нерандомизированных исследований, в которых сообщается о повышенной распространенности нарушений проводимости у пациентов с СД, таких как блокада правой ножки пучка Гиса, бифасцикулярная блокада и АВБ высокой степени, но не блокада левой ножки пучка Гиса. Большинству клиницистов неизвестно об этих взаимосвязях, они редко упоминаются в опубликованных обзорах [6].

Анализ данных пациентов с острой декомпенсацией СД (ОДСД), проведенный в США с 2010 по 2014 гг., показал, что из 874 107 госпитализированных с ОДСД у 87 970 (10,1%) развились аритмии. В этой когорте наблюдались более высокая смертность от всех причин (1,4% против 0,3%; ОШ 2,58; 95% ДИ 2,39-2,79, $p < 0,001$), длительное пребывание в стационаре ($4,2 \pm 4,8$ против $3,3 \pm 3,4$ дня) и более высокие расходы на госпитальное лечение (32 609 против 23 741 доллара США) по сравнению с пациентами без аритмий ($p < 0,001$). Распространенность наджелудочковых аритмий (ФП, наджелудочковая тахикардия — НТ и ТП) и желудочковых аритмий (ЖТ и ФЖ) составила 2965 и 446 на 100 000 госпитализаций. Распространенность любых аритмий и ФП у больных с ОДСД увеличилась на 20,4% и 38,1% соответственно; наибольший рост распространенности наблюдался у взрослых в возрасте от 18 до 44 лет (22,5%) [7].

Опубликованные данные указывают на увеличение распространенности ФП у пациентов с СД. Примечательно, что связь между ФП и СД двунаправленная: не только пациенты с СД более уязвимы к развитию ФП, но и пациенты с впервые возникшей ФП имеют повышенный риск развития СД [8].

ФП заметно влияет на качество жизни, увеличивая риск инсульта, тромбозов, деменции или сердечной недостаточности (СН), что приводит к существенному увеличению риска нежелательных явлений и смерти от всех причин. Пациенты с сопутствующим СД имеют высокий риск

развития ФП, и эта связь до сих пор полностью не установлена. Эта многофакторная, сложная взаимосвязь включает такие механизмы, как окислительный стресс, резистентность к инсулину, нарушения гемостаза и фибринолиза и дисфункцию эндотелия, которые приводят к механическому и электрическому ремоделированию левого предсердия [9].

СД является одним из важнейших ФР развития ФП и предиктором инсульта и тромбоэмболии. СД может увеличивать частоту ФП, а в сочетании с другими ФР соответственно возрастает частота инсульта и тромбоэмболии; кроме того, увеличивается число госпитализаций по причине СН. Поддержание требуемого уровня гликемии и уровня HbA_{1c} в соответствии с рекомендациями может снизить частоту возникновения ФП. Механизмами ФП, ассоциированной с СД, являются вегетативное, электрическое и структурное ремоделирование, а также инсулинорезистентность. Предполагается, что ингибирование ренин-ангиотензиновой системы является вариантом лечения ФП, катетерная абляция также представляется эффективной при ФП, соотносящейся с СД, и улучшает прогноз [10].

Хотя патогенетические механизмы, лежащие в основе коморбидности ФП и СД, все еще неясны, установлено, что СД ускоряет возникновение ФП. СД также влияет на клиническое течение ФП, увеличивая частоту инсультов, рецидивов ФП и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11]. Вегетативное, электромеханическое и структурное ремоделирование, включая окислительный стресс, ремоделирование коннексина и колебания гликемии играют немаловажную роль в патофизиологии ФП при СД [12]. ФП является наиболее частым типом аритмии при СД, уровень заболеваемости и смертности от нее высок, а распространенность будет увеличиваться по мере старения населения [13].

Механизмы, ответственные за связь СД и ФП, а также адекватное лечение ФП у больных СД пока изучены недостаточно [14]. Все больше данных свидетельствует о том, что СД ассоциирован с повышенным риском впервые возникшей ФП и способствует плохому прогнозу. Высокая распространенность ФП у пациентов с СД в первую очередь объясняется общими факторами риска и патофизиологическими механизмами, а также связанными с ними морфологическими изменениями предсердий и вегетативной дисфункцией [15].

Для выявления влияния ранее существовавшего СД на сердечно-сосудистую смертность (ССС) и смертность у пациентов с ФП проводился метаанализ материалов баз данных PubMed и Embase, опубликованных до мая 2022 г.; было проанализировано 21 исследование с участием 526 136 пациентов с ФП. Общая распространенность СД у пациентов с ФП составила 26%, суммарное ОР смертности от всех причин — 1,37 (95% ДИ 1,23–1,53) для больных СД по сравнению с пациентами без него. Таким образом, наличие СД у пациентов с ФП ассоциировалось с повышенным риском ССС и смертности от всех причин [16].

Проведенный за период до 2017 г. поиск исследований, посвященный связи СД, уровня гликемии и развития ФП, в базах данных PubMed и Embase, обнаружил 32 когортных исследования (464 229 случаев, > 10 244 043 участников). Суммарное ОР для больных СД по сравнению с пациентами без него составило 1,28 (95% ДИ 1,22–1,35, n = 31 249 772, всего 10 244 043 участника). Суммарное ОР составило 1,20 (95% ДИ 1,03–1,39, n = 42 392, 58 547 участников) для связи между предиабетом и ФП, ОР = –1,11 (95% ДИ 1,04–1,18) при увеличении уровня гликемии на 20 мг/дл в связи с ФП (3385 случаев, 247 447 участников). Данный метаанализ предпо-

лагает, что предиабет и СД увеличивают риск ФП на 20% и 28% соответственно и что существует зависимость «доза — реакция» между повышением уровня гликемии и ФП [17].

Метаанализ работ, включенных в базы данных Pubmed, Embase, Cochrane Library и Web of Science, выполненный до августа 2022 г., выявил 4 когортных исследования, продемонстрировавших, что пациенты с СД 1-го типа имели более высокий риск ФП (ОР = 1,30; 95% ДИ 1,15–1,47), чем в контрольной группе. Также была обнаружена более высокая частота ФП у женщин с СД 1-го типа (ОР = 1,50; 95% ДИ 1,26–1,79) и пациентов с СД 1-го типа старше 65 лет (ОР = 1,45; 95% ДИ 1,21–1,74) [18].

Проведенный поиск в 5 базах данных наблюдательных исследований, изучающих связь СД с вероятностью одного типа ФП по сравнению с другим, из 1997 статей выявил 20, включенных в системный обзор. Размер выборки варьировал от 64 до 9816 участников (средний возраст — 40–75 лет, женщин — от 24,8% до 100%). В 8 исследованиях изучалась перекрестная связь СД с непароксизмальной ФП по сравнению с пароксизмальной, из которых 6 работ показали положительную связь, а 2 не показали никакой. У пациентов с ФП и СД вероятность развития непароксизмальной ФП была в 1,31 раза выше, чем у пациентов без диабета (8 исследований; ОШ 1,31; 95% ДИ 1,13–1,51). Метаанализ продольных исследований показал, что у пациентов с пароксизмальной ФП вероятность прогрессирования ФП в непароксизмальную форму увеличивается в 1,32 раза (5 исследований; объединенное ОШ 1,32; 95% ДИ 1,07–1,62). Результаты продемонстрировали, что СД ассоциирован с повышенной вероятностью непароксизмальной ФП, а не пароксизмальной формой [19].

Имеются ограниченные данные о связи СД и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с исходами у пациентов с ФП. В ретроспективное когортное исследование были включены больные, госпитализированные с диагнозом ФП в период с 2015 по 2018 гг.: всего 1109 пациентов с ФП, из них у 373 (33,6%) имел место СД. За период наблюдения 2,6 года умерли 414 (37,3%) пациентов. Наличие СД ассоциировалось с более высоким риском смертности от всех причин (ОР = 1,40; 95% ДИ 1,11–1,75), от ССЗ (ОР = 1,39; 95% ДИ 1,07–1,81), ВСС (ОР = 1,73; 95% ДИ 1,19–2,52), инсульта (ОР = 1,87; 95% ДИ 1,01–3,45) и с комбинированным исходом в виде госпитализации или смерти от ССЗ (ОР = 1,27; 95% ДИ 1,06–1,53). У пациентов с ФП и СД отмечена положительная линейная связь между уровнями HbA_{1c} и исходами, причем значения 7,6–8,2% явились независимыми предикторами увеличения смертности от всех причин, а значения < 6,2% говорили о ее снижении [20].

Знания о молодых пациентах с СД с риском развития ФП скудны. В общенациональном когортном исследовании изучали лиц старше 18 лет без предшествующей ФП и/или СД с 1996 по 2012 г., разделенных на популяцию без диабета и группу СД. Общая когорта включала 5 081 087 человек, из них 4 827 713 (95%) в фоновой популяции и 253 374 (5%) в группе диабета. Заболеваемость ФП на 1000 человеко-лет была стратифицирована в четырех возрастных группах: от 18 до 39, от 40 до 64, от 65 до 74 и от 75 до 100 лет, получены показатели заболеваемости (95% ДИ) 0,02 (0,02–0,02), 0,99 (0,98–1,01), 8,89 (8,81–8,98) и 20,0 (19,9–20,2) в фоновой популяции и 0,13 (0,09–0,20), 2,10 (2,00–2,20), 8,41 (8,10–8,74) и 20,1 (19,4–20,8) в группе диабета. Скорректированные коэффициенты заболеваемости в группе СД составили 2,34 (1,52–3,60), 1,52 (1,47–1,56), 1,20 (1,18–1,23) и 0,99 (0,97–1,01) в четырех возрастных группах соответственно. Таким образом, СД пред-

ставляется независимым ФР развития ФП/ТП, наиболее выраженным у пациентов молодого возраста [21].

Для оценки прогноза у лиц без диабета, с СД 1-го и СД 2-го типов у шведских пациентов с ФП в период 2013–2014 гг. в исследование были включены 309 611 участников с ФП. Из них у 2221 имел место СД 1-го, а у 58 073 — СД 2-го типа. При исследовании участников без диабета (ОР = 1) скорректированные ОР при СД 1-го и СД 2-го типа составили 1,87 (95% ДИ 1,73–2,02) против 1,51 (95% ДИ 1,47–1,55), СН — 1,59 (95% ДИ 1,73–2,02) против 1,41 (95% ДИ 1,34–1,48), инфаркте миокарда — 2,49 (95% ДИ 2,17–2,85) против 1,70 (95% ДИ 1,59–1,81), ишемическом инсульте — 1,59 (95% ДИ 1,35–1,87) против 1,31 (95% ДИ 1,22–1,40) и деменции — 1,46 (95% ДИ 1,15–1,85) против 1,28 (95% ДИ 1,18–1,40). Наличие СД независимо от типа ФП ассоциировалось с повышенным риском преждевременной смерти, сердечно-сосудистых событий и деменции, он был выше при СД 1-го типа [22].

Сохраняются неопределенности относительно СД и частоты ФП в зависимости от типа СД, а также пола и возраста, для чего проводилось исследование всех пациентов с СД в возрасте ≥ 18 лет, наблюдавшихся во французских больницах в 2013 г., с периодом наблюдения не менее 5 лет без истории ФП. Из 2 921 407 пациентов, не имевших в анамнезе ФП (55% женщин), у 45 389 имел место СД 1-го, а у 345 499 — СД 2-го типа. Частота заболеваемости ФП была выше у пациентов с СД, чем у лиц без диабета, и увеличивалась с возрастом. Среди больных СД абсолютная частота ФП была выше у мужчин, чем у женщин. При сравнении лиц с диабетом и без него женщины имели более высокое скорректированное ОР ФП, чем мужчины: 1,32 (95% ДИ 1,27–1,37) у женщин против 1,12 (1,08–1,16) у мужчин для СД 1-го типа и 1,17 (1,16–1,19) у женщин против 1,10 (1,09–1,12) у мужчин с СД 2-го типа. Хотя мужчины имеют более высокие абсолютные показатели заболеваемости ФП, относительная частота возникновения ФП, связанной с диабетом, выше у женщин, чем у мужчин при СД обоих типов [23].

При оценке частоты ФП у пожилых пациентов с СД 2-го типа в Японии сравнивали прогноз больных с ФП и без нее. В течение медианного периода наблюдения 10,9 года у 132 пациентов развилась ФП (частота заболеваемости — 5,14/1000 человеко-лет). Скорректированные ОР для сердечно-сосудистых событий, инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), СН и смерти от всех причин у пожилых больных СД 2-го типа с ФП по сравнению с ее отсутствием составили 1,65 (95% ДИ 1,03–2,66), 1,54 (95% ДИ 0,81–2,93), 1,96 (95% ДИ 1,03–3,73), 5,17 (95% ДИ 2,46–10,89) и 1,82 (95% ДИ 1,24–2,67) соответственно. Ежегодно у 1 из 200 пожилых японских пациентов с СД 2-го типа развивается ФП. Поскольку пожилые больные СД 2-го типа и ФП имеют повышенный риск ССЗ, необходимо тщательное наблюдение за этой подгруппой [24].

В США оценивали тенденции госпитализаций по поводу ФП у пациентов с СД и сравнили исходы ФП у пациентов с диабетом и без него, используя Национальную выборку стационарных больных за 2004–2014 гг. Было зарегистрировано 4 325 522 госпитализации по поводу ФП, из них у 1 075 770 (24,9%) пациентов был диагностирован диабет. Наблюдалось временное увеличение частоты госпитализаций по поводу ФП у больных СД (от 10,4 до 14,4 на 1000 госпитализаций; ежегодное изменение +4,4%, p -тренд $< 0,0001$). Пациенты с ФП и диабетом имели более низкую внутрибольничную смертность (ОР 0,68; 95% ДИ 0,65–0,72) и продолжительность госпитализации (ОР 0,95; 95% ДИ 0,94–0,96) и более высокую 30-дневную частоту повторных госпитализаций по сравнению с лицами без диабета (ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,08) [25].

В настоящее время остается неясным, связана ли неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) с повышенным риском развития наджелудочковых и желудочковых тахикардий у лиц с СД 2-го типа. В ретроспективно изученных данных 367 амбулаторных пациентов с этим диагнозом, которым проводили 24-часовое холтеровское мониторирование и которые не страдали ранее постоянной формой ФП или заболеваниями печени, регистрировались пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ПНЖТ), пароксизмальная ФП и эпизоды желудочковых тахикардий. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБ ($n = 238$) достоверно чаще встречались ПНЖТ (51,7% против 38,8%), пароксизмальная ФП (6,3% против 1,3%) и комбинированные желудочковые тахикардии (31,9% против 20,2%) по сравнению лицами без НАЖБ ($n = 129$). НАЖБ достоверно ассоциировалась с более чем двукратным риском развития ПНЖТ (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,04–4,00) или желудочковых тахикардий (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,16–5,11) [26].

Для определения связи между СД 2-го типа и полной АВБ в общенациональное датское исследование «случай — контроль» были включены пациенты старше 18 лет, у которых с 1995 по 2018 гг. была диагностирована АВБ. Обнаружили 25 995 случаев АВБ, которые были сопоставлены со 130 004 контрольными пациентами. Средний возраст составил 76 лет, из них 62% — мужчины. Выявлялось больше случаев при СД 2-го типа (21% против 11%), гипертонии (69% против 50%), ФП (25% против 10%), СН (20% против 6,3%) и инфаркта миокарда (19% против 9,2%) по сравнению с контрольной группой. По данным регрессионного анализа Кокса, СД 2-го типа значимо соотносился с АВБ (ОР 1,63; 95% ДИ 1,57–1,69) [27].

Целью другого исследования была оценка независимой связи между СД и АВБ. Выбирались базы данных за 1992 и 2002 гг., которые разделялись периодом в 10 лет как две независимые выборки: база данных за 1992 г. содержала 6 195 744 пациента. СД развился у 0,5% пациентов с АВБ по сравнению с 0,2% в группе контроля (ОШ 2,15; ДИ 2,06–2,25, $p < 0,0001$). База данных за 2002 г. включала 7 853 982 пациента. СД возник у 0,4% больных с АВБ по сравнению с 0,2% в группе контроля (ОШ 1,86; ДИ 1,80–1,93, $p < 0,0001$). Используя многофакторный анализ с поправкой на возраст, застойную СН и ИБС, СД оставался независимо ассоциированным с АВБ (для 1999 г.: ОШ 2,54; ДИ 2,51–2,57, $p < 0,0001$ и для 2002 г.: ОШ 1,56; ДИ 1,55–1,57, $p < 0,0001$) [28].

Удлиненный интервал QT играет причинную роль в развитии жизнеопасных аритмий и становится фактором риска ВСС. При оценке связи между микрососудистыми осложнениями и интервалом QT у госпитализированных японских пациентов с СД 2-го типа ($n = 219$) выяснилось, что женский пол ($p = 0,025$), длительность СД 2-го типа ($p = 0,041$), индекс массы тела — ИМТ ($p = 0,0008$), систолическое артериальное давление — АД ($p = 0,0011$) и инсулиноterapia ($p < 0,0001$) положительно ассоциировались с удлинением интервала QT. Пациенты с каждым из трех микрососудистых осложнений имели более длинный QT, чем больные без нейропатии ($p = 0,0005$), ретинопатии ($p = 0,0019$) и нефропатии ($p = 0,0001$). По мере прогрессирования ретинопатии или нефропатии интервал QTc становился длиннее ($p < 0,001$ для ретинопатии и нефропатии соответственно). Кроме того, QT удлинялся у пациентов с множеством микрососудистых осложнений ($p < 0,001$) [29].

Удлинение интервала QT увеличивает сердечно-сосудистую смертность при диабете. Ретроспективное перекрестное исследование, проведенное в Саудовской Аравии, включало 782 пациентов с удлинением интервала QT, распространен-

ность составила 13%. Пациенты с удлинением интервала QTc характеризовались более старшим возрастом, более высоким ИМТ, большей продолжительностью СД, более низким уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, а также большим количеством случаев диабетической нефропатии, гипертонии и ССЗ, более частым применением инсулина, антигипертензивных препаратов, петлевых и калийсберегающих диуретиков [30].

Крупномасштабных эпидемиологических исследований связи между тяжелой гипогликемией (ТГ) и удлинением интервала QT при СД 2-го типа практически не проводилось. Для оценки связи ТГ с удлинением интервала QT у взрослых с СД 2-го типа проводился проспективный когортный анализ пациентов без удлинения интервала QT на исходном уровне, включенных в исследование ACCORD. ТГ оценивали в течение 24-месячного периода. Из 8277 участников (средний возраст — 62,6 года, 38,7% женщин, 62,8% белых) у 324 было зарегистрировано ≥ 1 эпизода ТГ (3,9%). В среднем за 5 лет у 517 человек развилось удлинение интервала QT (6,3%). У участников с ТГ риск удлинения интервала QT был на 66% выше (ОР 1,66; 95% ДИ 1,16–2,38). Частота удлинения интервала QT составила 10,3% (27/261) и 14,3% (9/63) для участников с 1 и ≥ 2 эпизодами ТГ соответственно. По сравнению с отсутствием ТГ, ОР для пациентов с 1 и ≥ 2 эпизодами ТГ составил 1,57 (95% ДИ 1,04–2,39) и 2,01 (95% ДИ 1,07–3,78) соответственно. Связь оставалась значимой у более молодых участников ($< 61,9$ года: ОР 2,63; 95% ДИ 1,49–4,64), но была незначительной у лиц старшего возраста ($\geq 61,9$ года: ОР 1,37; 95% ДИ 0,87–2,17) [31].

Для изучения влияния спонтанной гипергликемии у взрослых с СД 1-го типа без ССЗ в анамнезе на вариабельность сердечного ритма (ВСР), реполяризацию миокарда и частоту аритмий 37 пациентам (возраст — 17–50 лет, 19 мужчин, средняя длительность СД — 19,3 года) одновременно проводили амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 96 часов и непрерывное слепое мониторирование интерстициальной глюкозы. ВСР, интервал QT и реполяризацию миокарда оценивали при гипергликемии (≥ 15 ммоль/л) и сравнивали с соответствующей эугликемией (5–10 ммоль/л) в другой день, отдельно днем и ночью. При дневной гипергликемии по сравнению с эугликемией средняя продолжительность интервала QTc составляла 404 мс против 407, $p = 0,263$. Во время ночной гипергликемии по сравнению с эугликемией средняя продолжительность интервала QTc составляла 401 мс против 404 мс, $p = 0,13$. Таким образом, гипергликемия у лиц с СД 1-го типа без подтвержденных ССЗ не ассоциировалась с клинически значимыми аритмиями [32].

Высокая частота и распространенность атеросклеротической болезни сердца у диабетиков неизбежно приводит к росту частоты желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС. Так, в исследовании 141 пациента с СД и 195 без него наблюдалась значительная связь между уровнями HbA_{1c} (8–10%) и частотой возникновения спонтанной ЖА, при этом субоптимальный гликемический контроль и стойкая гипергликемия ассоциировались с более высоким риском ЖА. В другом рандомизированном проспективном исследовании изучалась связь между эпизодами гипогликемии и ЖА у пациентов с СД 2-го типа и подтвержденными ССЗ, в котором участвовало 30 пациентов, получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины (СМ), а также имелась контрольная группа из 12 пациентов, получавших сахароснижающие препараты с низким риском гипогликемии. В группе инсулина и/или СМ наблюдалась высокая частота гипогликемии

и ЖА по сравнению с контрольной. Можно предположить, что гипогликемия может вызывать ЖА либо вследствие гиперстимуляции симпатической нервной системы, либо удлинения интервала QT; таким образом, СД может играть решающую роль в создании уязвимого субстрата и/или в качестве триггера ЖА, помимо ожидаемого риска при ИБС [33].

ЖА и ВСС чаще всего возникают на фоне ИБС, кардиомиопатии и СН, а также у лиц, страдающих СД. Адекватная профилактика и лечение аритмий и ВСС у больных ограничены из-за наших неполных знаний о механизмах, лежащих в основе заболевания [34]. Считается, что ЖА и ВСС являются причиной более 50% смертей от ССЗ. При исследовании медицинской литературы на сайтах Pub-Med, Clarivate и Google Scholar на предмет поиска оригинальных статей, опубликованных за последние пять лет, в которых обсуждалось возможное влияние различных сахароснижающих препаратов на ЖА, обнаружилось 19 оригинальных статей, в 9 из которых обсуждались антиаритмические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Результаты влияния различных ССП на ЖА/ВСС были неоднородными в зависимости от изучаемого фармакологического класса. Хотя кажется, что иНГЛТ2 снижают распространенность ФП и ВСС, их влияние на ЖА не является окончательным [35].

СН и СД повышают риск аритмий, но влияние иНГЛТ2 на снижение частоты аритмий и лежащие в их основе механизмы до сих пор полностью не изучено [36]. В клинических исследованиях сообщается о снижении частоты нарушений ритма на фоне терапии иНГЛТ2 по сравнению с плацебо [37].

Для изучения влияния иНГЛТ2 на исходы аритмий в клинических исследованиях пациентов с СН, СД или ХБП проводился поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и ClinicalTrials.gov до 2020 г., включались рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых пациенты распределялись в группы иНГЛТ2 или плацебо. Исходы включали ФП, инсульт, ТП, ФП/ТП, ЖТ и остановку сердца. Из 4532 работ были включены 22 исследования с общим количеством 52 115 пациентов (средний возраст — 63,2 года; 33 747 (64,8%) — мужчины). Применение иНГЛТ2 ассоциировалось с более низким риском ФП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96), инсульта (ОР 0,32; 95% ДИ 0,12–0,85), ФП/ТП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,95) и ЖТ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–0,99), в то время как снижение риска ТП (ОР 0,83; 95% ДИ 0,58–1,17) и остановки сердца (ОР 0,83; 95% ДИ 0,61–1,14) не достигло статистической значимости [38].

Препараты из группы иНГЛТ2 обладают рядом плеiotропных эффектов, однако их влияние на ФП остается неясным. В проспективном РКИ сравнивали действие иНГЛТ2 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП4) на рецидив ФП после катетерной абляции (КА). 80 пациентов с ФП и СД 2-го типа были рандомизированы в группы тофоглифлозина — 20 мг/сут или анаглиптина — 200 мг/сут (оба препарата в России не зарегистрированы), стратифицированные в зависимости от диаметра левого предсердия и типа ФП. Первичным результатом был рецидив ФП через 12 месяцев после КА. Проанализированы 70 пациентов (средний возраст — $70,3 \pm 8,1$ года; 48 мужчин; 30 с пароксизмальной ФП; 38 получавших тофоглифлозин). Рецидив ФП выявлен у 24 (34,3%) из 70 больных, причем частота рецидивов ФП была выше в группе анаглиптина, чем в группе тофоглифлозина: 15 из 32 пациентов (47%) против 9 из 38 пациентов (24%); $p = 0,0417$). По сравнению с анаглиптином тофоглифлозин

достиг большей степени подавления рецидивов ФП после КА у пациентов с СД 2-го типа [39].

Исследование DECLARE-TIMI 58 изучало эффективность и безопасность дапаглифлозина по сравнению с плацебо у 17 160 пациентов с СД 2-го типа и множественными факторами риска атеросклеротического ССЗ ($n = 10\,186$) или известным атеросклеротическим ССЗ ($n = 6974$). Исследовали влияние дапаглифлозина на первое и общее количество событий ФП/ТП у пациентов с СД ($n = 1116$). Дапаглифлозин снижал риск ФП/ТП на 19% (264 против 325 событий; 7,8 против 9,6 события на 1000 пациенто-лет (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,95; $p = 0,009$). Снижение числа событий ФП/ТП не зависело от наличия или отсутствия ФП/ТП в анамнезе на исходном уровне (предыдущая ФП/ТП: ОР 0,79; 95% ДИ 0,58–1,09; отсутствие ФП/ТП: ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,98; $p = 0,89$). Наличие атеросклеротического ССЗ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,66–1,04) в сравнении с множественными ФР (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,99; $p = 0,72$) или анамнез СН (ОР 0,78; 95% ДИ 0,55–1,11) либо отсутствие СН (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,97; $p = 0,88$) не изменяли частоты ФП/ТП, наблюдаемых при приеме дапаглифлозина. Более того, не наблюдалось изменения эффекта в зависимости от пола, перенесенного ишемического инсульта, НВА_{1с}, ИМТ, АД или расчетной скорости клубочковой фильтрации (все $p > 0,20$). Дапаглифлозин также снижал общее количество (первичных и повторных) событий ФП/ТП (337 против 432; ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92; $p = 0,005$) [40].

Два независимых автора провели поиск рандомизированных двойных слепых исследований, в которых сравнивали иНГЛТ2 с плацебо у взрослых с СД 2-го типа или СН. Первичными исходами были случайные предсердные аритмии, ЖА и ВСС. Включили 34 РКИ с участием 63 166 пациентов (35 883 на иНГЛТ2 против 27 273 контрольных: средний возраст — 53–67 лет; 63% — мужчины). Период наблюдения варьировал от 24 недель до 5,7 года. Кумулятивная частота событий была низкой: 3,6, 1,4 и 2,5 на 1000 пациенто-лет для предсердных аритмий, ЖА и ВСС соответственно. Терапия иНГЛТ2 ассоциировалась со значительным снижением риска развития предсердных аритмий (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95; $p = 0,008$) и исхода ВСС (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,54–0,97; $p = 0,03$) по сравнению с контролем. Не выявилось существенной разницы в частоте возникновения ЖА и ВСС между группами [41].

Влияние канаглифлозина на частоту ФП/ТП оценивалось в объединенном анализе исследований CANVAS и CREDENCE. Участники с СД 2-го типа и высоким риском ССЗ или хронической болезнью почек (ХБП) были включены и рандомизированы в группы канаглифлозина или плацебо. Исследовали влияние канаглифлозина на частоту первичных событий ФП/ТП и осложнений, связанных с ними (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/госпитализация по поводу СН). Канаглифлозин не оказывал заметного влияния на ФП/ТП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,02) по сравнению с плацебо, однако анализ подгрупп показал возможное снижение частоты ФП/ТП у лиц, у которых в анамнезе не регистрировались ФП/ТП (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,99). Канаглифлозин ассоциировался со снижением частоты осложнений, связанных с ФП/ТП (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,86). Метаанализ пяти исследований иНГЛТ2 продемонстрировал снижение частоты событий ФП/ТП на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72–0,92). Существенного влияния канаглифлозина на частоту событий ФП/ТП продемонстрировать не удалось [42].

Для выявления связи терапии иНГЛТ2 на исходы аритмий выполнен метаанализ баз данных Embase, PubMed, Web

of Science, Medline, The Cochrane Library и JAMA, выделялись РКИ. Конечные результаты включали ФП, ТП, ФП/ТП, ФЖ, ЖТ, ФЖ/ЖТ и брадикардию. Из 1725 исследований было отобрано 9 с периодом наблюдения от 4 до 52 недель с 10 344 участниками (средний возраст — 68,27 года; 69,62% — мужчины). По сравнению с плацебо иНГЛТ2 снижали частоту ФП на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,45–0,87; $p < 0,05$) и ФП/ТП — на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,90; $p < 0,05$). Подтвердилось, что иНГЛТ2 могут снижать риск аритмий, особенно ФП [43].

В одном из крупных исследований изучалось влияние иНГЛТ2 на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенты с СД, зарегистрированные в период с января 2018 по декабрь 2019 г. в федеральной базе данных электронных медицинских карт, находились под наблюдением в течение 2 лет. В общей сложности 131 189 и 2 692 985 пациентов получали иНГЛТ2 или не получали таковых. Выделены 2 группы по 131 188 пациентов. Лечение иНГЛТ2 согласовывалось со значительно более низким риском смертности от всех причин (ОР 0,61; 95% ДИ 0,58–0,64), остановки сердца (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63–0,78), ФП (ОР 0,81; 95% ДИ 0,76–0,84) и совокупности случаев ЖТ/ФЖ и кардиоваскулярных заболеваний (ОР 0,76; 95% ДИ 0,71–0,81). Не отмечалось существенных различий в отношении ЖТ/ФЖ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88–1,00), при этом применение иНГЛТ2 не ассоциировалось со снижением риска ЖА [44].

Проведенный для оценки связи между применением иНГЛТ2 и риском ФП у пациентов с СД 2-го типа, СН или ХБП в базах данных PubMed, Embase и ClinicalTrials.gov. метаанализ обнаружил 20 РКИ с участием 63 604 пациентов. В качестве иНГЛТ2 применялись дапаглифлозин (7 исследований, 28 834 пациента), канаглифлозин (7 исследований, 17 440 пациентов), эмпаглифлозин (5 исследований, 9082 пациента) и эртуглифлозин (1 исследование, 8246 пациентов). Период наблюдения варьировал от 24 до 202 недель. Лечение иНГЛТ2 было связано со значительным снижением риска развития ФП (ОШ = 0,82; 95% ДИ 0,72–0,93; $p = 0,002$) по сравнению с контролем. Не было обнаружено существенных различий в частоте инсульта в группах иНГЛТ2 и контрольной (ОШ = 0,99; 95% ДИ 0,85–1,15; $p = 0,908$). Метаанализ показал, что иНГЛТ2 связаны с более низким риском возникновения ФП, но не оказывают существенного влияния на риск инсульта у пациентов с СД 2-го типа и без него [45].

Хотя иНГЛТ2 ассоциируются с наиболее выраженным и постоянным снижением частоты случаев ФП/ТП, этот эффект не сопровождается значимым снижением частоты инсультов. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1) в отличие от иНГЛТ2 не смогли продемонстрировать снижения частоты впервые возникших ФП/ТП в большинстве отчетов [46].

Для сравнительной оценки эффективности иНГЛТ2 и аГПП1 в снижении риска ФП/ТП у пациентов с СД 2-го типа проводился поиск в базах данных PubMed, Embase и ClinicalTrials.gov; включались все РКИ, сравнивающие иНГЛТ2 и аГПП1 друг с другом или плацебо у пациентов с СД 2-го типа. Было выявлено 36 РКИ, включающих 85 701 участника с СД 2-го типа. По сравнению с плацебо как иНГЛТ2 (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99), так и аГПП1 (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97) достоверно снижали риск ФП/ТП; при сравнении между ними не наблюдалось никакой разницы. Препараты из группы аГПП1 длительного действия в большей степени ассоциировались со снижением частоты ФП/ТП по сравнению с плацебо [47].

Остается неясным, могут ли другие сахароснижающие препараты уменьшить ФП/ТП. Проведенный поиск в PubMed,

Embase и Кокрановской библиотеке до 2020 г. включал исследования, в которых ФП/ТП были конечными точками с периодом наблюдения не менее месяцев. Анализ 5 соответствующих критериям исследований (9 сахароснижающих препаратов, включая тиазолидиндион, метформин, СМ, инсулин, иДПП4, аГПП1, иНГЛТ2, ингибитор альфа-глюкозидазы), суммарное число исследуемых — 263 583 больных СД 2-го типа, показал, что аГПП1 значительно снижали количество случаев ФП/ТП по сравнению с метформином (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,04-0,61), производными СМ (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,07-0,73) и инсулином (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,07-0,86) [48].

Тиазолидиндионы (ТЗД) могут оказывать защитное действие при ФП. Метаанализ электронных баз данных, проведенный до 2016 г., включал 346 записей; в окончательный анализ вошли 3 РКИ и 4 обсервационных исследования с участием 130 854 пациентов с СД. Анализ показал, что у получавших ТЗД риск развития ФП был примерно на 30% ниже по сравнению с контрольной группой [ОШ 0,73; 95% ДИ 0,62-0,87, $p = 0,0003$]. Эта ассоциация последовательно наблюдалась как для впервые возникшей ФП (ОШ = 0,77, $p = 0,002$), так и для рецидивирующей (ОШ = 0,41, $p = 0,002$) при применении пиоглитазона (ОШ = 0,56, $p = 0,04$), но не росиглитазона (ОШ = 0,78, $p = 0,12$). Связь между использованием ТЗД и частотой ФП не была значимой при объединенном анализе трех РКИ (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,53-1,12, $p = 0,17$), но оказалась таковой в объединенном анализе четырех обсервационных исследований (ОШ 0,71, $p = 0,0003$). Таким образом, ТЗД могут обеспечивать защиту от развития ФП при СД [49].

Чтобы получить представление о сердечно-сосудистых эффектах метформина и СМ, сравнивалась частота возникновения ФП, инсульта, ССС и смертности от всех причин у пользователей метформина и СМ при СД 2-го типа. Ретроспективное популяционное когортное исследование пациентов с СД 2-го типа, получавших монотерапию СМ или метформином с 2000 по 2019 г., включало 36 228 пользователей СМ и 72 456 — метформина. В группе СМ регистрировался более высокий риск развития ФП (ОР 2,89; 95% ДИ 2,75-3,77; $p < 0,0001$), инсульта (ОР 3,23; 95% ДИ 3,01), ССС (ОР 3,60; 95% ДИ 2,62-4,81; $p < 0,0001$) и смертности от всех причин (ОР 4,35; 95% ДИ 3,16-4,75; $p < 0,0001$) по сравнению с получавшими метформин; наибольшему риску подвергались мужчины и пациенты старше 65 лет [50].

В наблюдательном исследовании с использованием базы данных IBM MarketScan Medicare сравнивали метформин с другими пероральными противодиабетическими препаратами, в том числе СМ, ТЗД, иДПП4 и аГПП1, исключив пациентов с предшествующей ФП, ЖТ или ФЖ. Выявили 190 180 получавших монотерапию метформином, 241 917 — СМ, 99 050 — иДПП4, 88 258 — ТЗД и 26 380 — аГПП1. У получавших монотерапию метформином риск всех типов аритмий значительно снизился по сравнению с принимавшими препараты СМ. Наибольшим эффектом метформина по сравнению с препаратами СМ было снижение частоты ЖТ/ФЖ на 34% ($p = 0,01$). По сравнению с иДПП4 метформин ассоциировался со значительным снижением риска ФП, ТП или других наджелудочковых аритмий и брадикардии со снижением частоты возникновения примерно на 10% для каждой из них ($p < 0,01$). По сравнению с ТЗД метформин соотносился со значительным снижением риска ФП и ТП или наджелудочковой аритмии. Монотерапия метформином ассоциировалась со значительным снижением риска предсердных аритмий, включая ФП, по сравнению с тремя из четырех препаратов

сравнения, а также приводила к значительному снижению ЖА по сравнению с препаратами СМ [51].

С целью изучить связь между препаратами СМ, ВСС и ЖА (ВСС/ЖА) в амбулаторных условиях проводилось ретроспективное когортное исследование баз данных пяти крупных штатов Medicaid США за 1999-2010 гг. За 176 889 человеко-лет лечения препаратами СМ было выявлено 632 события ВСС/ЖА (у 50,5% зарегистрирована внезапная смерть) при общем показателе заболеваемости 3,6 на 1000 человеко-лет. По сравнению с глипизидом ОР для ВСС/ЖА составило 0,82 (95% ДИ 0,69-0,98) для глибурида и 1,10 (0,89-1,36) для глимепирида. Лечение глибуридом может быть ассоциировано с более низким риском ВСС/ЖА, чем терапия глипизидом, что соответствует данным небольшого клинического исследования, предполагающего, что препарат может сократить число ЖТ и изолированных желудочковых экстрасистол [52].

Системный обзор обсервационных исследований, оценивающий связь применения препаратов СМ и других сахароснижающих средств с риском развития ЖА (ЖТ, ФЖ и экстрасистол), остановки сердца и внезапной ССС у больных СД 2-го типа, выявил в базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL Plus, CENTRAL и ClinicalTrials.gov 17 исследований (1 607 612 пациентов). Использование препаратов СМ ассоциировалось с более высоким риском аритмий по сравнению с иДПП4 (ОР 1,52; 95% ДИ 1,27-1,80) и развитием ЖА по сравнению с метформином (ОР 1,52; 95% ДИ 1,10-2,13) [53].

Интервал QT у пациентов с СД 2-го типа, получавших глибурид, оказался значительно длиннее, чем у пациентов только на диете; глибурид увеличивал дисперсию интервала QT по сравнению с метформином. Препараты СМ несут наибольший риск гипогликемии, которая считается проаритмическим событием, ассоциированным с ЖТ, трепетанием типа «пируэт» и внебольничной остановкой сердца (ВОС). Тем не менее, поскольку гипогликемия встречается часто, а ВОС — значительно реже, одна лишь аномальная реполяризация не может объяснить гипогликемию как причину внезапной смерти. У принимавших глибурид ФЖ возникает реже — с частотой у людей без СД. В модели логистической регрессии, скорректированной с учетом небольшого набора ковариант, воздействие СМ ассоциировалось со снижением частоты ВОС по сравнению с не получавшими лечение СМ. Несколько небольших экспериментальных и наблюдательных исследований показывают, что глибурид может уменьшать число ЖА, не зависящих от снижения уровня глюкозы [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, связь между СД и нарушениями ритма сердца очевидна, хотя этому аспекту уделяется недостаточно внимания. Наиболее частой аритмией при СД является ФП, хотя встречаются и любые другие нарушения ритма и проводимости. При нарушениях ритма сердца и СД иНГЛТ2 представляются препаратами, обладающими достаточно высокой антиаритмической эффективностью и имеющими наибольшую доказательную базу аритмогенного действия. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния сахароснижающих препаратов на механизмы нивелирования или возникновения аритмий. **ЛВ**

Литература/References

1. Spartalidis M., Pantelidis P., Kontogiannis C., Paschou S. A., Spartalidis E., Iliopoulos D. C., Siasos G. The Complex Relationship Between Diabetes and Cardiac Arrhythmias: Pathophysiology and Mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2022; 28 (26): 2129-2130. DOI: 10.2174/1381612828666220720095433.

2. *Abuelgasim E., Shah S., Abuelgasim B., Soni N., Thomas A., Elgasim M., Harky A.* Clinical overview of diabetes mellitus as a risk factor for cardiovascular death. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22 (2): 301-314. DOI: 10.31083/j.rcm2202038.
3. *Svane J., Pedersen-Bernard U., Tjelt-Hansen J.* Diabetes and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22 (10): 112. DOI: 10.1007/s11886-020-01366-2.
4. *Rawshani A., McGuire D. K., Omerovic E., Sattar N., McMurray J. J. V., Smith U., Redfors B., Bergfeldt L., Eliasson B., Borén J., Bhatt D. L., Bergstrom G., Rawshani A.* Cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 1192. DOI: 10.1038/s41598-023-27941-5.
5. *Agarwal G., Singh S. K.* Indian J Endocrinol Metab. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. 2017; 21 (5): 715-718. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_448_16.
6. *Movahed M.-R.* Diabetes as a risk factor for cardiac conduction defects: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9 (3): 276-281. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00609.x.
7. *Upenkumar Patel, Rupak Desai, Rezwan Munshi, Palakkumar Patel, Makaryus A. N.* Burden of arrhythmias and associated in-hospital mortality in acute decompensated diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021; 34 (5): 545-549. DOI: 10.1080/08998280.2021.1925810.
8. *Proietti R., Russo V., Wu M. A., Maggioni A. P., Marfella R.* Diabetes mellitus and atrial fibrillation: evidence of a pathophysiological, clinical and epidemiological association beyond the thromboembolic risk. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017; 18 (3): 199-207. DOI: 10.1714/2674.27397.
9. *Gumprecht J. J., Kalarus Z.* Atrial fibrillation in patients with concomitant diabetes mellitus – what do we already know and what do we need to discover? *Wiad Lek.* 2022; 75 (1): 123-127. PMID: 35092260.
10. *Yubi Lin, Hairui Li, Xianwu Lan, Xianghui Chen, Aidong Zhang, Zicheng Li.* Mechanism of and therapeutic strategy for atrial fibrillation associated with diabetes mellitus. *Scientific World Journal.* 2013; 2013: 209428. DOI: 10.1155/2013/209428.
11. *Papazoglou A. S., Kartas A., Moysidis D. V., Tsagkaris C., Papadakis S. P., Bekiaridou A., Samaras A., Karagiannidis E., Papadakis M., Giannakoulas G.* Glycemic control and atrial fibrillation: an intricate relationship, yet under investigation. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 39. DOI: 10.1186/s12933-022-01473-0.
12. *Goudis C. A., Korantzopoulos P., Ntalas I. V., Kallergis E. M., Liu T., Ketikoglou D. G.* Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 617-622. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.
13. *Baigalmaa Lkhagva, Ting-Wei Lee, Yung-Kuo Lin, Yao-Chang Chen, Cheng-Chih Chung, Satoshi Higa, Yi-Jen Chen* Cells. Disturbed Cardiac Metabolism Triggers Atrial Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus: Energy Substrate Alternate as a Potential Therapeutic Intervention. 2022; 11 (18): 2915. DOI: 10.3390/cells11182915.
14. *Tadic M., Cuspidi C.* Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108 (4): 269-276. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.01.009.
15. *Yildiz M., Lavie C. J., Morin D. P., Ahmet Afsin Oktay.* The complex interplay between diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022; 20 (9): 707-717. DOI: 10.1080/14779072.2022.2115357.
16. *Juan Xu, Yimeng Sun, Dandan Gong, Yu Fan.* Impact of preexisting diabetes mellitus on cardiovascular and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 921159. DOI: 10.3389/fendo.2022.921159.
17. *Aune D., Feng T., Schlesinger S., Janszky I., Norat T., Riboli E.* Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies: meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2018; 32 (5): 501-511. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
18. *Siyu Guo, Yuwen Huang, Xiao Liu, Jianyong Ma, Wengen Zhu.* Association of type 1 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 199: 110629. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110629.
19. *Alijla F., Buttia C., Reichlin T., Razvi S., Minder B., Wilhelm M., Muka T., Franco O. H., Bano A.* Association of diabetes with atrial fibrillation types: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 230. DOI: 10.1186/s12933-021-01423-2.
20. *Papazoglou A. S., Kartas A., Samaras A., Vouloagkas I., Vrana E., Moysidis D. V., Akrivos E., Kotzampasis G., Baroutidou A., Papanastasiou A., Liampas E., Botis M., Karagiannidis E., Stalikis N., Karvounis H., Tzikas A., Giannakoulas G.* Prognostic significance of diabetes mellitus in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 40. DOI: 10.1186/s12933-021-01232-7.
21. *Pallisgaard J. L., Schjerning A.-M., Lindhardt T. B., Procida K., Hansen M. L., C. Torp-Pedersen, Gunnar H Gislason.* Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (6): 621-627. DOI: 10.1177/2047487315599892.
22. *Karayiannides S., Norhammar A., Landstedt-Hallin L., Friberg L., Lundman P.* Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29 (13): 1759-1769. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac093.
23. *Bisson A., Bodin A., Fauchier G., Herbert J., Angoulvant D., Ducluzeau P. H., Lip G. Y. H., Fauchier L.* Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Observational Study Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 24. DOI: 10.1186/s12933-021-01216-7.
24. *Chisa Matsumoto, Hisao Ogawa, Yoshihiko Saito, Sadanori Okada, Hirofumi Soejima, Mio Sakuma, Izuru Masuda, Masafumi Nakayama, Naofumi Doi, Hideaki Jinnouchi, Masako Waki, Takeshi Morimoto.* Incidence of atrial fibrillation in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022; 10 (2): e002745. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002745.
25. *Kumar N., Echouffo-Tcheugui J. B.* Diabetes and atrial fibrillation in hospitalized patients in the United States. *Clin Cardiol.* 2021; 44 (3): 340-348. DOI: 10.1002/clc.23533.
26. *Mantovani A., Csermely A., Taverna A., Cappelli D., Benfari G., Bonapace S., Byrne C. D., Targher G.* Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and supraventricular and ventricular tachyarrhythmias in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2023; 49 (2): 101416. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101416.
27. *Haxha S., Halili A., Malmberg M., Pedersen-Bjergaard U., Philbert B. T., Lindhardt T. B., Hoejberg S., Schjerning A.-M., Ruwald M. H., Gislason G. H., Torp-Pedersen C., Bang C. N.* Type 2 diabetes mellitus and higher rate of complete atrioventricular block: a Danish Nationwide Registry. *Eur Heart J.* 2023; 44 (9): 752-761. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac662.
28. *Movahed M. R., Bahrami A., Manrique C., Hashemzadeh M.* Strong independent association between third-degree AV-block and diabetes mellitus using a large database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 205: 110948. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110948.
29. *Kobayashi S., Nagao M., Asai A., Fukuda I., Oikawa S., Sugihara H.* Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018; 9 (4): 946-951. DOI: 10.1111/jdi.12772.
30. *Aburishheh K., AlKheraiji M. F., Alwalan S. I., Isnani A. C., Rafiullah M., Mujammami M., Alfadda A. A.* Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23 (1): 50. DOI: 10.1186/s12902-022-01235-9.
31. *Kaze A. D., Yuyun M. F., Erqou S., Fonarow G. C., Echouffo-Tcheugui J. B.* Severe Hypoglycemia and Incidence of QT Interval Prolongation Among Adults with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107 (7): e2743-e2750. DOI: 10.1210/clinem/dgac195.
32. *Bernjak A., Novodvorsky P., Chow E., Iqbal A., Sellors L., Williams S., Fawdry R. A., Marques J. L. B., Jacques R. M., Campbell M. J., Sheridan P. J., Heller S. R.* Cardiac arrhythmias and electrophysiologic responses during spontaneous hyperglycaemia in adults with type 1

- diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2021; 47 (5): 101237. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101237.
33. Koektuerk B., Aksoy M., Horlitz M., Bozdog-Turan I., Turan R. G. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes.* 2016; 7 (3): 45-49. DOI: 10.4239/wjd.v7.i3.45.
 34. Remme C. A. Sudden Cardiac Death in Diabetes and Obesity: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Can J Cardiol.* 2022; 38 (4): 418-426. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.01.001.
 35. Tudoran C., Tudoran M., Giurgi-Onu C., Abu-Awwad A., Abu-Awwad S.-A., Voiță-Mekereș F. Associations between Oral Glucose-Lowering Agents and Increased Risk for Life-Threatening Arrhythmias in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Literature Medicina (Kaunas). 2023; 59 (10): 1760. DOI: 10.3390/medicina59101760.
 36. Attachaipanich T., Chattipakorn Si. C., Chattipakorn N. Potential roles of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in attenuating cardiac arrhythmias in diabetes and heart failure. *J Cell Physiol.* 2022; 237 (5): 2404-2419. DOI: 10.1002/jcp.30727.
 37. Kolesnik E., Scherr D., Rohrer U., Benedikt M., Manninger M., Sourij H., von Lewinski D. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1678. DOI: 10.3390/ijms23031678.
 38. Hang-Long Li, Lip G. Y. H., Qi Feng, Yue Fei, Yi-Kei Tse, Mei-Zhen Wu, Qing-Wen Ren, Hung-Fat Tse, Cheung B.-M. Y., Kai-Hang Yiu. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT2) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 100. DOI: 10.1186/s12933-021-01293-8.
 39. Hideyuki Kishima, Takanao Mine, Eiji Fukuhara, Ryo Kitagaki, Masanori Asakura, Masaharu Ishihara. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Randomized Controlled Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022; 8 (11): 1393-1404. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.08.004.
 40. Zelniker T. A., Bonaca M. P., Furtado R. H. M., Mosenzon O., Kuder J. F., Murphy S. A., Bhatt D. L., Leiter L. A., McGuire D. K., Wilding J. P. H., Budaj A., Kiss R. G., Padilla F., Gause-Nilsson I., Langkilde A. M., Raz I., Sabatine M. S., Wiviott S. D. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2020; 141 (15): 1227-1234. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
 41. Fernandes G. C., Fernandes A., Cardoso R., Penalver J., Knijnik L., Mitrani R. D., Myerburg R. J., Goldberger J. J. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2021; 18 (7): 1098-1105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.
 42. Chao Li, Jie Yu, Hockham C., Perkovic V., Neuen B. L., Badve S. V., Houston L., Lee V. Y. J., Barraclough J. Y., Fletcher R. A., Mahaffey K. W., Heerspink H. J. L., Cannon C. P., N. Bruce, Arnott C. Canagliflozin and atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: A secondary analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24 (10): 1927-1938. DOI: 10.1111/dom.14772.
 43. Ziwei Yin, Huizhen Zheng, Zhihua Guo. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter Protein 2 Inhibitors on Arrhythmia in Heart Failure Patients with or Without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 902923. DOI: 10.3389/fcvm.2022.902923.
 44. Fawzy A. M., Rivera-Caravaca J. M., Underhill P., Fauchier L., Lip G. Y. H. Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: Insights from a global federated electronic medical record database. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25 (2): 602-610. DOI: 10.1111/dom.14854.
 45. Ru-Jie Zheng, Yue Wang, Jun-Nan Tang, Jie-Ying Duan, Ming-Yue Yuan, Jin-Ying Zhang. Association of iSGLT2 With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients with and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022; 79 (2): e145-e152. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001183.
 46. Scheen A. J. Antidiabetic agents and risk of atrial fibrillation/flutter: A comparative critical analysis with a focus on differences between SGLT2 inhibitors and АГПП1 receptor agonists. *Diabetes Metab.* 2022; 48 (6): 101390. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101390.
 47. Wenjie Li, Xingqiang Chen, Xiangqi Xie, Min Xu, Lingling Xu, Peiying Liu, Bihui Luo. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide Receptor Agonists for Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review with Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022; 79 (3): 281-288. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001197.
 48. Wence Shi, Wenchang Zhang, Da Zhang, Ge Ren, Pengfei Wang, Lihua Gao, Haonan Chen, Chunhua Ding. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2021; 18 (7): 1090-1096. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.007.
 49. Zhiwei Zhang, Xiaowei Zhang, Panagiotis Korantzopoulos, Konstantinos P Letsas, Gary Tse, Mengqi Gong, Lei Meng, Guangping Li, Tong Liu. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17 (1): 96. DOI: 10.1186/s12872-017-0531-4.
 50. Jiandong Zhou, Guoming Zhang, Carlin Chang, Oscar Hou In Chou, Sharen Lee, Keith Sai Kit Leung, Wing Tak Wong, Tong Liu, Abraham Ka Chung Wai, Shuk Han Cheng, Qingpeng Zhang, Gary Tse. Metformin versus sulphonylureas for new onset atrial fibrillation and stroke in type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Acta Diabetol.* 2022; 59 (5): 697-709. DOI: 10.1007/s00592-021-01841-4.
 51. Ostropolets A., Elias P. A., Reyes Mi. V., Wan E. Y., Pajvani U. B., Hripsak G., Morrow J. P. Metformin Is Associated with a Lower Risk of Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias Compared With Sulfonylureas: An Observational Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14 (3): e009115. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009115.
 52. Leonard C. E., Brensinger C. M., Aquilante C. L., Bilker W. B., Boudreau D. M., Deo R., Flory J. H., Gagne J. J., Mangaali M. J., Hennessy S. Comparative Safety of Sulfonylureas and the Risk of Sudden Cardiac Arrest and Ventricular Arrhythmia. *Diabetes Care.* 2018; 41 (4): 713-722. DOI: 10.2337/dci17-0294.
 53. Islam N., Ayele H. T., Yu O. H. Y., Douros A., Filion K. B. Sulfonylureas and the Risk of Ventricular Arrhythmias Among People with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111 (6): 1248-1257. DOI: 10.1002/cpt.2570.
 54. Leonard C. E., Sean Hennessy, Xu Han, Siscovick D. S., Flory J. H., Deo R. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. *Trends Endocrinol Metab.* 2017; 28 (8): 561-586. DOI: 10.1016/j.tem.2017.04.003.

Сведения об авторе:

Моргунев Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.ly@mail.ru

Information about the author:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.ly@mail.ru

Поступила/Received 10.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 11.12.2023

Принята в печать/Accepted 14.12.2023