



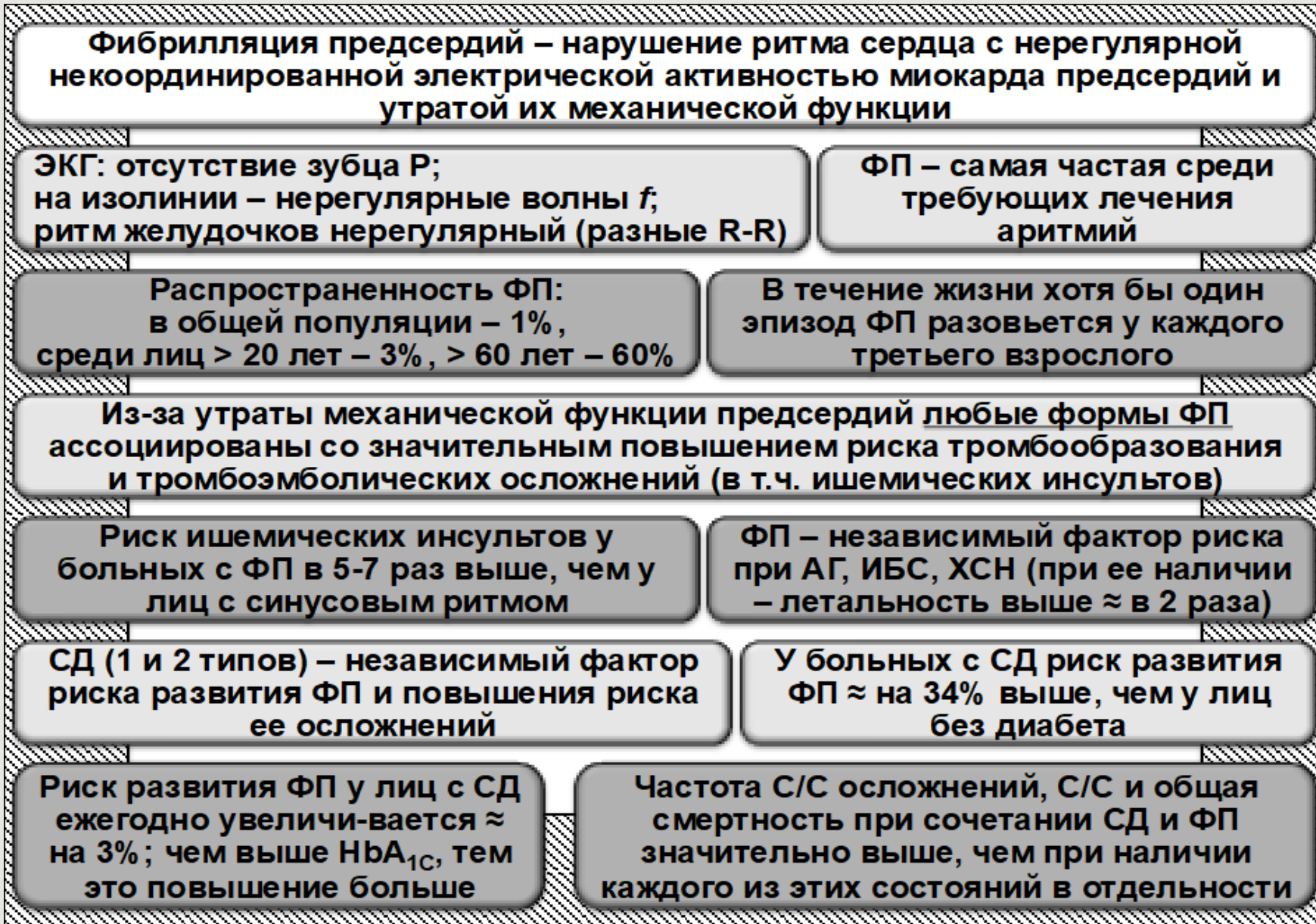
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

Фибрилляция предсердий и сахарный диабет

Багрий А.Э., д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней № 2,
Щукина Е.В., д.м.н., доц., зав. каф. внутренних болезней № 1,
Багрий О.Н., врач-ординатор отд. неотложной кардиологии
ДОКТМО

V Международный медицинский форум Донбасса «Наука...побеждать болезнь»
Донецк, 11-12 ноября 2021 г

Определение и эпидемиология фибрилляции предсердий (ФП)



Этиология ФП

Этиологические факторы при ФП

Кардиальные:

- АГ, ИБС, кардиомиопатии
- Поражения клапанного аппарата
- Синдром слабости синусового узла
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Поражения перикарда
- Миксомы
- Дефект межпредсердной перегородки

Экстракардиальные:

- СД 1 и 2 типов, ожирение
- Возраст
- Гипертиреоз, прием препаратов тиреоидных гормонов
- Злоупотребление алкоголем
- Инсульты, ТИА
- Инфекции (особенно пневмонии), в т.ч. COVID-19
- Синдром апноэ во сне
- Электролитные нарушения
- Торакотомии, иные оперативные вмешательства

Ультраструктурные изменения МКЦ предсердий:

- Миолиз
- Гипертрофия
- Накопление гликогена
- Изменения хроматина
- Де-дифференцировка

Фиброз, дилатация предсердий

Активация РААС
Дисбаланс симпатической и парасимпатической систем
Воспаление

Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий

Неупорядоченные волны микро-риэнтри типов leading circle, спирали или винта, хаотично дрейфующие по миокарду предсердий

ФП ПОДДЕРЖИВАЕТ САМА СЕБЯ !

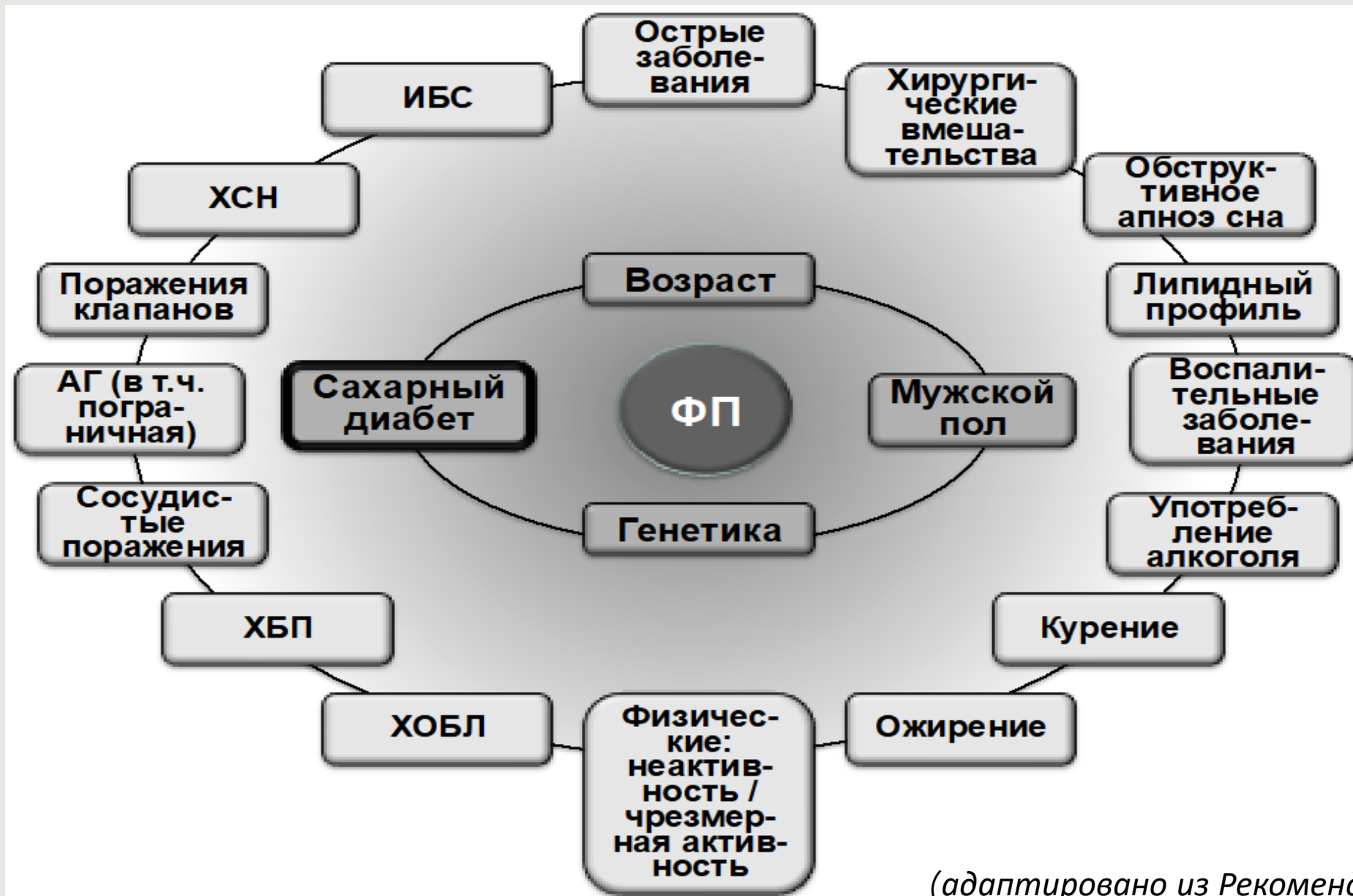
Генетические факторы

Замедление скорости проведения волны возбуждения

Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий

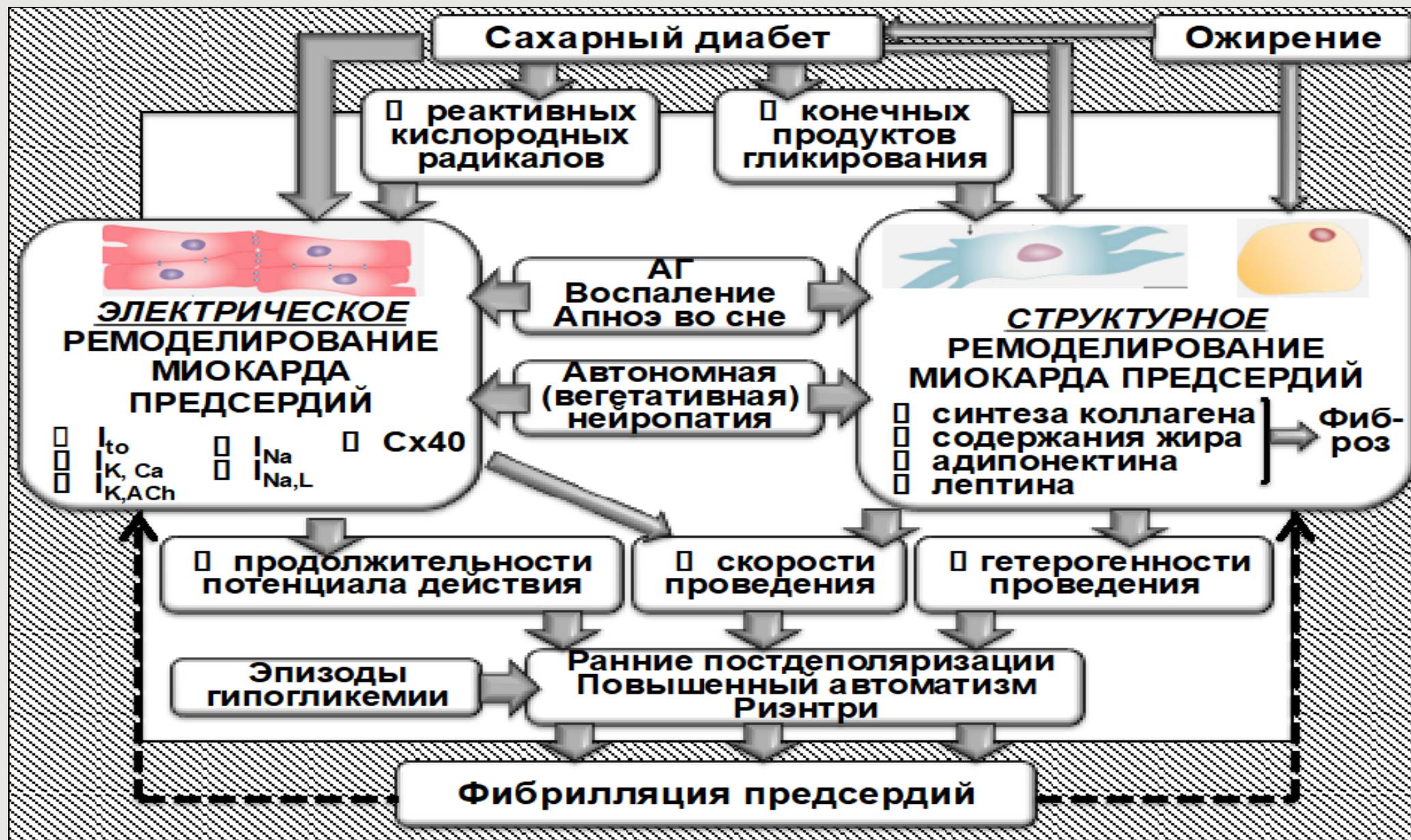
Увеличение продолжительности волны возбуждения

Факторы риска ФП



(адаптировано из Рекомендаций ESC, 2020)

Патогенез ФП у лиц с сахарным диабетом (СД)



Клинические проявления при ФП

Возможны:

- Сердцебиения
- Ощущения нерегулярной работы сердца
- Затруднение дыхания
- Дискомфорт в грудной клетке
- Слабость
- Головокружение
- Реже – синкопы

Может длительно протекать бессимптомно и выявляться случайно

При ФП часто - тромбоэмболии:

- Характер симптомов определяется локализацией тромбоэмболии (инсульт, ТЭЛА, др)
- Могут быть первым проявлением ФП

При развитии ФП у лиц с ИБС, ХСН, пороками сердца:

Возможно развитие застоя в малом круге (кардиальная астма, отек легких)

Классификация ФП

Впервые выявленная

Первый эпизод ФП. Может: (1) быть бессимптомным или иметь клинические проявления; (2) быть единственным эпизодом или рецидивировать; (3) устраниться самостоятельно или при применении лечебных подходов; (4) быть пароксизмальной ФП или персистирующей ФП

Пароксизмальная

Эпизоды устраняются самостоятельно и длятся обычно не > 48 ч (возможно – до 7 сут). За пределами 48 ч частота самостоятельного восстановления СР значительно ниже. Может переходить в персистирующую или постоянную

Персистирующая

Продолжается >7 дней, не прекращается самостоятельно (для восстановления СР требуется кардиоверсия)

Длительно персистирующая

Продолжается ≥ 1 года, но восстановление и удержание СР еще возможно

Постоянная (перманентная)

Устойчивая форма ФП (попытки устранения неэффективны; восстановление СР не является целью лечения)

Основные подходы к лечению больного с СД и ФП



Целевые цифры HbA_{1c}

Целевые цифры HbA_{1c}, как и в целом для больных с СД и сердечно-сосудистыми нарушениями, включая лиц с ИБС, с ХСН и ФП могут составлять:

- (1) **6,5-7,0%** - у больных с достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни, без значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии (более подходят для молодых лиц, имеющих *lone* ФП);
- (2) **7,0-8,0%** - у более старшей категории лиц с СД, с умеренной ожидаемой продолжительностью жизни, с микро- и макро-сосудистыми осложнениями диабета, эпизодами тяжелой гипогликемии, существенными сопутствующими заболеваниями (для большинства лиц с СД и ФП);
- (3) 8,0-8,5% - у тех, кто имеет относительно небольшую ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макро-сосудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (т.е. для наиболее тяжелых больных с СД и ФП).

Выбор сахароснижающих препаратов при ФП

Первенствующую позицию эксперты отводят метформину

Его применение у лиц с СД 2 типа и ФП ассоциировано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В недавнем представительном обсервационном анализе, охватившем почти 650 тысяч больных с СД, отмечено снижение риска развития эпизодов ФП под влиянием метформина (в сравнении с применением препаратов сульфонилмочевины, иДПП-4, тиазолидиндионами). Подобные результаты получены еще в нескольких популяционных исследованиях. Возможные объяснения протективного действия метформина в отношении ФП включают уменьшение оксидативного стресса и миолиза в миокарде предсердий, уменьшение их электрического и структурного ремоделирования, влияние на аденозин-монофосфат-активируемую киназу и др. Привлекает внимание информация о снижении риска развития ишемических инсультов у лиц с СД и ФП при использовании метформина.

С уменьшением риска развития ФП также может быть ассоциировано использование тиазолидиндионов.

- По данным когортных исследований и мета-анализов, применение **пиоглитазона** (но не розиглитазона) сопровождается снижением частоты впервые возникшей ФП на 27-41%, в сравнении с иными классами сахароснижающих средств. Этот благоприятный эффект также объясняют возможным положительным влиянием пиоглитазона на процессы ремоделирования предсердий.

Применение иДПП-4, по данным ряда когортных исследований, сопровождалось уменьшением риска развития эпизодов ФП, другие эпидемиологические сообщения, а также ряд РКИ (EXAMINE, SAVOR-TIMI, CARMELINA) подобного эффекта не подтвердили.

Весомыми факторами, влияющими на выбор иДПП-4 в качестве сахароснижающих средств у лиц с СД и ФП, могут быть их ***хорошая переносимость и низкий риск гипогликемии.***

Препараты сульфонилмочевины, часто используемые в практической работе не демонстрируют способности снижать риск развития ФП.

Их применение сопровождается повышением вероятности возникновения эпизодов гипогликемии (ее частота – в 4,5 раза выше, чем на фоне приема метформина), которые могут повышать симпатическую активацию и тем самым оказывать проаритмический эффект. Тенденция к повышению риска развития впервые возникшей ФП при использовании препаратов сульфонилмочевины отмечена и по данным мета-анализов.

Применение **препаратов инсулина** также сопровождается повышением риска эпизодов гипогликемии и может в этой связи **увеличивать вероятность развития ФП**.

- У лиц с СД 2 типа, по данным регистров PREFER in AF, MEDICARE и др., назначение инсулина было ассоциировано с тенденцией к повышению риска развития впервые возникшей ФП, а также к некоторому увеличению частоты ишемических инсультов у лиц с уже имеющейся ФП.
- Вероятно подобные результаты связаны и с тем, что больные, получающие препараты инсулина, имеют более длительное и тяжелое течение СД 2 типа, а также более выраженные сопутствующие заболевания, чем лица, принимающие иные классы сахароснижающих препаратов.
- Кроме того, в этих же регистрах отмечено более редкое использование адекватной тромбопрофилактики больными с диабетом и ФП, получающими инсулин.
- В недавнем РКИ ORIGIN (более 12.000 участников) использование инсулина гларгин не сопровождалось повышением риска развития ФП. Эксперты констатируют необходимость проведения соответствующих целенаправленных РКИ по этому вопросу.

- По данным РКИ (EXCEL, Harmony outcomes) и мета-анализов, непосредственной связи между приемом **арГПП-1** и снижением риска развития ФП продемонстрировано не было.
- В то же время, учитывая подтвержденный кардиопротекторный потенциал арГПП-1 (они в особенности используются для улучшения сердечно-сосудистого прогноза при СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС), а также низкий риск гипогликемии на фоне их применения, они могут явиться приемлемым выбором среди сахароснижающих препаратов у лиц с СД 2 типа, имеющим ФП (особенно на фоне ИБС).

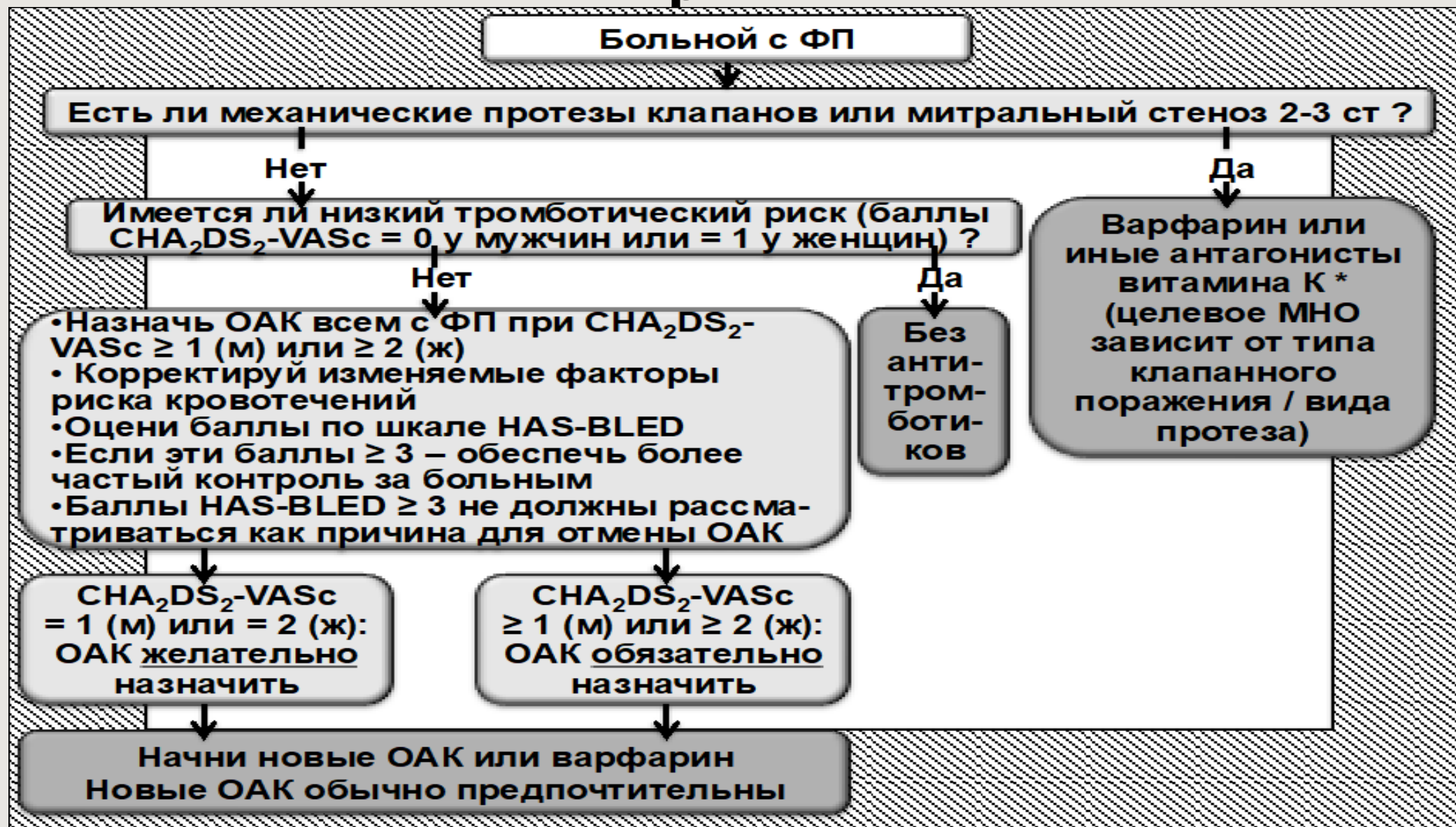
ИНГЛТ-2 в нескольких эпидемиологических исследованиях и мета-анализах демонстрировали снижение риска развития ФП у лиц с СД2

- По данным РКИ, такая возможность была показана лишь для дапаглифлозина (DAPA-HF, у лиц с ХСН); но не для других представители ИНГЛТ-2 (EMPA-REG, CANVAS).
- Учитывая низкий риск гипогликемии, а также наличие доказанных благоприятных эффектов на сердечно-сосудистый и почечный прогноз (в особенности, в отношении ХСН и диабетической нефропатии), ИНГЛТ-2 представляются удачным дополнением к метформину в лечении больных с СД 2 типа, имеющих ФП.

Применение кардиопротекторных средств

- Контроль факторов сердечно-сосудистого риска, изменения образа жизни и прием кардиопротекторных лекарственных средств, благоприятно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз, являются ***краеугольным камнем лечения больных с любыми вариантами ФП.***
- ***Ингибиторы АПФ / сартаны и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, в меньшей степени – β-АБ и статины*** обладают доказанной в РКИ ***самостоятельной способностью уменьшать риск развития ФП и снижать вероятность возникновения ее рецидивов.***
- Эти данные в сочетании с благоприятными метаболическими и многообразными органопротекторными эффектами при СД, а также способностью снижать общую и сердечно-сосудистую смертность ***делают перечисленные классы лекарственных средств обязательными для назначения всем больным с СД, имеющим ФП.***

Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП



Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП

ПОЛЬЗА ! Варфарин значительно снижает риск ИИ / ТЭО у лиц с ФП

В сравнении с АСК варфарин дополнительно уменьшает риск ИИ / ТЭО на 39%

Риск кровотечений! Варфарин вызывает большие кровотечения (требующие переливания крови) у 1-2% и интракраниальные кровотечения – у 0,1-0,5% больных в год.

Наиболее высокая частота кровотечений – в первые 3 мес приема препарата.

В сравнении с АСК повышение риска кровотечений – всего на 0,2% в год

У большинства лиц с ФП польза от приема варфарина >> риска

Для оценки риска ИИ / ТЭО – шкала CHA₂DS₂VASc, риска кровотечений - HAS-BLED

Целевое МНО при ФП – 2,0-3,0.
Обычно прием варфарина при ФП – неопределенно долго

Абсолютные противопоказания:

- Крупные варикозные изменения пищевода
- Тромбоциты < 50 x 10⁹/л
- ≤ 72 ч после больших операций
- Острое сопутствующее заболевание
- Декомпенсированное поражение печени
- Нарушение свертывания (исходно МНО > 1,5)
- Беременность и 48 ч после родов

Относительные противопоказания:

- Интракраниальные геморрагии в анамнезе
- Большие экстракраниальные геморрагии < 6 мес с неизвестной причиной
- Обострение язвенной болезни* < 3 мес
- Частые падения, деменция, неприверженность к лечению, злоупотребление алкоголем
- Устойчиво повышенное АД > 160/90

Контроль МНО: в начале 1, 8 и 15 дни (при более высоком риске кровотечений – 2 р/нед), затем - 1 раз в 2 нед – 2-3 раза, затем при устойчивом МНО – 1 р в 4-6 нед постоянно

МНО	Доза варфарина в неделю
<1,5	□ на 20% в неделю
1,5-1,9	Проверь ч/з 1 нед. Если так же - □ на 10% в неделю
2-3	Без изменений
3,1-3,9	Проверь ч/з 1 нед. Если так же - □ на 10-20% / нед
4-4,9	Пропусти 1 день. □ на 10-20%/нед. Проверь ч/з 2-5 дней

Факторы, влияющие на МНО:

1. Лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений при сочетании с варфарином повышают: аллопуринол, амиодарон, все антибиотики бета-лактамы, метронидазол, доксициклин, макролиды, фторхинолоны, флуконазол, изониазид, рифампицин, ко-тримоксазол, все НПВП (включая целекоксиб), все антитромботики, фенофибрат, симвастатин (меньше иные статины), лефлуномид, метотрексат, сульфасалазин, вальпроат, СИОЗС, тамоксифен, тестостерон, тироксин, трамадол. У лиц, уже получающих варфарин, требуется контроль МНО через 48-72 ч после назначения или отмены перечисленных препаратов и затем 1 раз в 1-2-4 недели.

2. Потенциально с варфарином могут взаимодействовать и другие лекарственные средства, включая безрецептурные фитопрепараты.

Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП

	Дабигатран (Прадакса)	Ривароксабан (Ксарелто)	Апиксабан (Эликвис)	Эдоксабан (Ликсиана)
Прием во время еды	Не зависит	Прием во время еды	Не зависит	Не зависит
Применение при ХБП 3-5 степени	Нельзя при СКФ < 30 мл/мин	Нельзя при СКФ < 30 мл/мин	Нельзя при СКФ < 15 мл/мин	Осторожно Нельзя на диализе
Стандартная доза	По 150 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день	По 5 мг 2 раза в день	60 мг 1 раз в день
Сниженная доза	По 110 мг 2 раза в день	15 мг 1 раз в день	По 2,5 мг 2 раза в день	30 мг 1 раз в день
Критерии снижения дозы	<u>Есть любой из критериев:</u> • Возраст ≥ 80 лет • Сопутствующий прием верапамила • Повышенный риск кровотечений	СКФ 30-49 мл/мин	<u>Есть ≥ 2 из 3 критериев:</u> • Возраст ≥ 80 лет • Масса тела ≤ 60 кг • Креатинин ≥ 133 мкмоль/л	<u>Есть любой из критериев:</u> • СКФ 15-50 мл/мин • Масса тела ≤ 60 кг • Сопутствующий прием дронадарона, циклоспорина, эритромицина

Стратегия контроля частоты ритма желудочков при ФП



Стратегия контроля ритма

(восстановление синусового ритма)

Препарат	Путь введения	Начальная доза при кардиоверсии	Дальнейшая доза при кардиоверсии	Частота успеха при остром применении и % восстановления синусового ритма	Комментарии
Флекаинид	Внутрь В/в	200-300мг 2 мг/кг за 10 мин	-	В целом: 59-78% (51% через 3 ч, 72% через 8 ч)	Не применять при ИБС и/или значимых структурных поражениях сердца
Пропафенон	Внутрь В/в	450-600мг 1,5-2 мг/кг за 10 мин	-	Внутрь: 45-55% за 3 ч, 69-78% за 8 ч; в/в – 43-89% за 6 ч	Может повышать АД НЕ ПРИМЕНЯТЬ для кардиоверсии трепетания предсердий !
Вернакалант (Бринэвис)	В/в	3 мг/кг за 10 мин	2 мг/кг за 10мин (через 10-15 мин после 1-й дозы)	50% в течение 10 мин	Нельзя при САД <100 мм рт.ст., ОКС (<1 мес), тяжелой ХСН, пролонгации QT, тяжелом аортальном стенозе
Амиодарон	В/в	5-7 мг/кг за 1-2 ч	50 мг/ч (максимум 1,2 г за 24 ч)	44% в течение периода от 8-12ч до нескольких дней	Может вызывать флебит, не вводить в/в >24ч При гипертиреозе – только если нет иного выхода !
Ибутилид (Корверт)	В/в	1 мг за 10 мин; 0,01 мг/кг если вес < 60 кг	1 мг за 10мин (через 10-20 мин после 1-й дозы)	31-51% (ФП), 63-73% (трепетание предсердий) – за 1 ч	Эффективен для кардиоверсии трепетания предсердий. Применять только в БИТ – может пролонгировать QT, вызывать полиморфную ЖТ. ЭКГ мониторинг ≥4ч !

У кого из больных с ФП целесообразно стараться восстановить и поддерживать синусовый ритм ?

В пользу выбора стратегии контроля ритма свидетельствуют следующие факторы:

- (1) молодой возраст;
- (2) первый эпизод ФП или ФП небольшой продолжительности;
- (3) наличие кардиомиопатии, связанной с тахикардией при ФП (тахи-индуцированной кардиомиопатии);
- (4) нормальный или умеренно увеличенный размер (объем, индекс объема) левого предсердия, отсутствие или умеренная степень уширения зубца р на ЭКГ (это свидетельствует о незначительной выраженности ремоделирования предсердий);
- (5) отсутствие или незначительная выраженность сопутствующих заболеваний (в том числе, сердечно-сосудистых и СД;
- (6) сложность в достижении контроля частоты желудочкового ритма;
- (7) связь ФП с преходящим фактором (например, острым заболеванием);
- (8) выбор больного.

Кардиоверсия при ФП

Больной гемодинамически стабилен

Гемодинамически нестабилен

1 Принимает ли ОАК ?

Уже принимает

Еще не принимает

Ургентная электрическая кардиоверсия

Сразу же - прием ОАК

2 Какова длительность эпизода ФП ?

≤ 48 ч от начала (МКВ, ЭКВ)

> 48 ч от начала (МКВ, ЭКВ)

Ранняя кардиоверсия – после начала антикоагулянтов

Отсроченная (ожидай спонтанной кардиоверсии, затем проводи ЭКВ/МКВ ≤ 48 ч) + антикоагулянты

Идеальные кандидаты:

- давность < 12 ч + нет ТЭО ранее
- давность 12-48 ч + $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$ (м) или ≤ 2 (ж)

Идеальные кандидаты:

- давность < 12 ч + нет ТЭО ранее
- давность ≤ 24 ч + $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$ (м) или ≤ 2 (ж)

- На фоне приема ОАК в течение < 3 нед, если ЧП-ЭхоКГ подтвердила отсутствие тромбов в ЛП
- На фоне приема ОАК в течение ≥ 3 нед

Идеальные кандидаты:

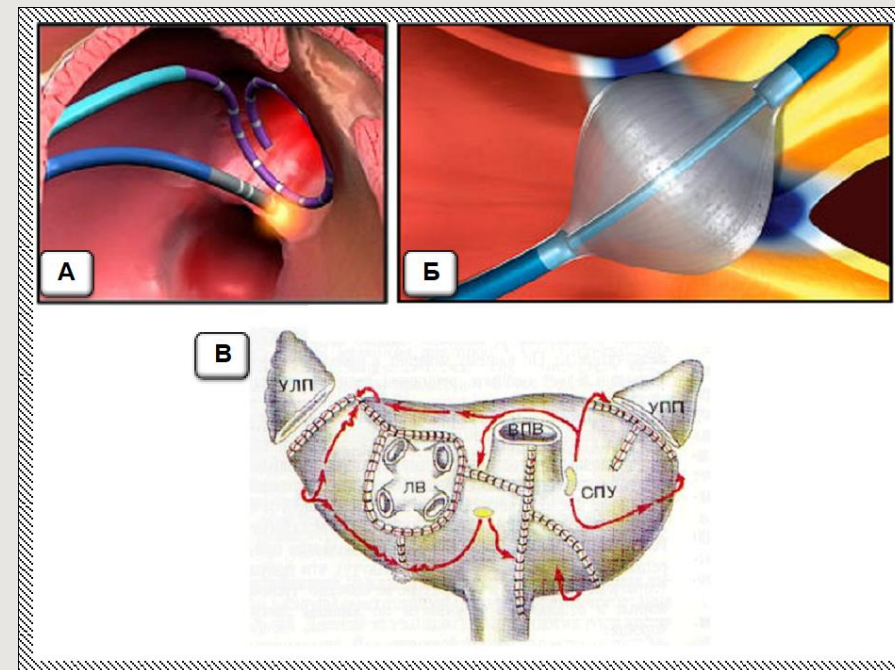
- давность ≥ 48 ч или неизвестна
- давность 12-48 ч + $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ (м) или ≥ 3 (ж)
- ФП с ТЭО ранее или митральным стенозом (умеренным / тяжелым) или механическим протезом клапана

3 Какова продолжительность приема ОАК ?

- 4 нед, если $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ (м) или $= 0$ (ж); < 4 нед, если давность явно < 24 ч
- Длительный прием, если $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ (м) или ≥ 2 (ж) *

Катетерная аблация с изоляцией устьев легочных вен при ФП

Метод в последние годы занял прочную позицию важного компонента стратегии контроля ритма при ФП, в т.ч. при СД 2 типа (CASTLE-AF, 397 больных, из них 28-37% с диабетом; РКИ SABANA, 2200 больных, 32% с диабетом)



На рисунке изображена катетерная аблация с изоляцией полых вен и хирургическое вмешательство по принципу «лабиринт» при ФП.

А – радиочастотная катетерная аблация (показаны циркулярный катетер типа «Lasso» и аблирующий катетер);

Б – криотермическая баллонная аблация (показан криобаллон);

В – схема операции «лабиринт» (вид на предсердия сзади: ВПВ – верхняя полая вена; ЛВ – легочные вены; СПУ - синусовый предсердный узел; УЛП и УПП – ушки левого и правого предсердий; стрелки – путь волны возбуждения из синусового узла).

Показания к катетерной аблации с изоляцией устьев полых вен с целью сохранения синусового ритма и уменьшения клинических проявлений ФП включают:

А. При неэффективности применения противоаритмических препаратов I, II или III классов, или их непереносимости:

- у лиц с пароксизмальной или персистирующей ФП (как без факторов риска рецидивов ФП, так и при их наличии)

Б. Как лечебный подход 1-й линии:

- у лиц с пароксизмальной или персистирующей ФП (без факторов риска рецидивов ФП), как альтернатива противоаритмическим препаратам I и III классов, с учетом соотношения между пользой и риском, а также предпочтений больного,
- при связанной с ФП тахи-индуцированной кардиомиопатии – для достижения обратного развития систолической дисфункции ЛЖ.

Будьте здоровы!

