

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
СПбГМА им. И.И.Мечникова, Северо-Западный центр диагностики и лечения аритмий, Санкт-Петербург

Излагаются современные представления о метаболическом синдроме, критериях, используемых при постановке данного диагноза, особенностях медикаментозной терапии различных компонентов метаболического синдрома, а также сведения о его влиянии на частоту возникновения нарушений ритма сердца и риск развития внезапной аритмической смерти

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть

The current concepts are given on metabolic syndrome, criteria of its diagnosis, peculiarities of medical treatment of different components of the metabolic syndrome, as well as the data on its influence on the incidence of cardiac arrhythmias and risk of sudden arrhythmic death.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, sudden cardiac death.

О 21 веке принято говорить как о веке грядущих эпидемий: эпидемии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) II типа, ожирения, фибрилляции предсердий (ФП). Однако количество людей на нашей планете ограничено, следовательно, вероятность того, что одни и те же люди могут быть вовлечены в разные «эпидемии», достаточно высока. Действительно, мы уже сравнительно много знаем о взаимосвязи, например, хронической сердечной недостаточности и ФП, АГ и ФП. Настоящая публикация посвящена еще одной эпидемии - метаболического синдрома (МС) [1], тем более что МС имеет непосредственное отношение и к АГ, и к СД, и к ожирению.

Имеется ли какая-либо взаимосвязь между МС и нарушениями ритма сердца? Видимо, ответ должен быть положительным, причем как относительно наджелудочковых, так и желудочковых аритмий. Так, например, существует большое число публикаций, свидетельствующих о том, что МС является фактором, предрасполагающим к ФП, благоприятным фоном для реализации факторов риска ФП [2]. В качестве примера можно привести исследование K.Umetani et al., 2007 [3]. Авторами были обследованы 592 пациента без очевидных структурных изменений сердца. Из них пароксизмами ФП-трепетания предсердий страдали 32 (5%), МС 127 (21%). При этом пароксизмы ФП-трепетания предсердий были выявлены у 12 (9%) больных с МС и у 20 (4%) - без МС. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что МС является значимым риск-фактором пароксизмальной ФП-трепетания предсердий, не связанным с размерами левого предсердия (> 44 мм) или возрастом (> 70 лет). Из 5 компонентов МС по известной шкале АТР-III (Adult Treatment Panel-III) с высокой степенью достоверности коррелировал с риском пароксизмов ФП-трепетания предсердий индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Таким образом, по мнению авторов, в основе высокого риска ФП-трепетания предсердий при МС может лежать алиментарное ожирение.

Совсем недавно опубликовано большое исследование H.Watanabe et al., 2008 [4], в которое было включено 28449 обследованных, в том числе - 3716 (13%) с МС по шкале АТР-III, не имеющих исходно ФП. За время наблюдения (в среднем 4,5 года) ФП была зарегистрирована у 265 человек, причем риск возникновения ФП при МС был достоверно выше. Вклад в это увеличение риска вносили все компоненты МС за исключением повышенного уровня триглицеридов.

В исследовании V.N.Nicolaou et al., 2007 [5] было проведено сравнение размеров предсердий у пациентов с наличием и отсутствием МС, страдающих неклапанной пароксизмальной ФП. Из 60 больных как минимум с одним эпизодом пароксизмальной ФП 26 пациентов соответствовали критериям АТР-III. У пациентов с МС размеры левого предсердия были 46,2 мм, без МС - 41,6 мм. Авторы делают вывод о том, что МС может способствовать возникновению ФП посредством увеличения размеров левого предсердия.

Весьма интересной и масштабной представляется работа N.Echahidi et al., 2007 [6], в которой большой авторский коллектив оценивает факторы риска ФП после операции аорто-коронарного шунтирования. Авторы указывают на то, что ФП весьма распространенное осложнение после операций на сердце, существенно влияющее на прогноз. Они отмечают, что в предыдущих исследованиях уже было показано, что риск-фактором после операций является ожирение. Ими был проведен ретроспективный анализ взаимосвязи между ожирением и МС с одной стороны и пароксизмальной ФП - с другой у 5085 пациентов после аорто-коронарного шунтирования. У 1468 (29%) было ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), у 2320 (46%) был МС в соответствии с критериями АТР-III. Пароксизмальная ФП возникла у 1374 (27%) пациентов. При ожирении пароксизмы ФП возникали достоверно чаще только у больных старше 50 лет. Однако МС в отсутствие ожирения также оказался независимым значимым фактором риска развития ФП (12% против 6%), вне зависимости от возраста.

Не менее важной представляется и вероятная взаимосвязь между МС и риском внезапной сердечной смерти (ВСС), а, следовательно, и желудочковыми аритмиями. Целый ряд публикаций указывает на увеличение этого риска у больных с МС. Так, еще в 2001 г. М.А. Alpert [7] указывал на то, что ожирение (один из компонентов МС) ведет к формированию кардиомиопатии, основными причинами смерти при которой являются хроническая сердечная недостаточность и ВСС. На увеличение риска ВСС при МС указывают в своей работе и G.A. Bray and T. Bellanger, 2006 [8]. Пожалуй, наиболее масштабным исследованием, в котором прослеживается взаимосвязь МС и ВСС, является недавно опубликованная работа J.-P. Empana et al., 2007 [9] по материалам Парижского проспективного исследования I, куда было включено в 1967-72 гг. 7746 французов в возрасте 43-52 года. Из 6678 наблюдаемых, у которых исходно не было проявлений ИБС и СД, у 963 (14,4%) был выявлен МС. Из них у 809 (84,0%) и 154 (16,0%) были выявлены соответственно 3 и 4 компонента МС. Смертность была прослежена в течение 21,2±5,5 лет. Всего умерло 1915 человек, из них 315 - от ИБС. Из их числа у 105 - ВСС, 180 - «внезапная» смерть после перенесенного инфаркта миокарда, у 30 - другие «коронарные» причины.

Мужчины с МС имели 90% увеличение риска смертности от ИБС: более чем двукратное увеличение риска ВСС и 65% статистически недостоверное увеличение «внезапной» смерти. После учета влияния таких факторов, как возраст, курение, холестерол, внезапная смерть или фатальный инфаркт миокарда у близких родственников и физическая активность, увеличение риска смерти, ассоциированное с «чистым» МС, составило 56% для смертности от ИБС, 68% - для ВСС и 38% - для «внезапной» смерти. Анализ взаимосвязи смертности с отдельными компонентами МС показал, что таковая имеется только с ожирением.

Хорошо известна взаимосвязь между увеличением QT-интервала и риском возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий. В исследовании S. Soyudinc et al., 2006 [10] было показано, что у 50 больных с МС в соответствии с АТР-III - критериями в сравнении с контрольной группой из 33 человек были достоверно выше минимальный и максимальный скорректированный QT-интервал, а также скорректированная QT-дисперсия.

Еще одним инструментом, позволяющим оценить риск возникновения фатальных желудочковых аритмий, является анализ вариабельности сердечного ритма, отражающий состояние автономной нервной системы. Как известно, именно автономная нервная система играет важную роль в инициации злокачественных желудочковых аритмий [11]. Вероятность их возникновения принято связывать с повышением тонуса симпатической и снижением тонуса парасимпатической нервной системы [12]. В работе S.K. Park et al., 2006 [13], было обследовано 423 пожилых мужчины (Normative Aging Study), из которых у 32% был выявлен МС. В числе других методов исследования оценивались такие спектральные компоненты вариабельности сердечного ритма, как HF, LF и соотношение LF/HF. Оказалось,

что у больных с МС снижен высокочастотный компонент HF, характеризующий тонус парасимпатической нервной системы, повышен низкочастотный компонент LF, характеризующий тонус симпатической нервной системы, и соответствующим образом изменено соотношение LF/HF, характеризующее баланс симпатической и парасимпатической нервной системы.

Таким образом, мы имеем основания полагать, что наличие МС увеличивает риск возникновения у пациентов ФП и жизнеопасных желудочковых аритмий. С другой стороны, МС явно не относится к числу заболеваний, лежащих в поле зрения тех кардиологов, которые специально занимаются диагностикой и лечением нарушений ритма сердца, то есть аритмологов. Сведения о патогенезе МС имеют непосредственное отношение к патогенезу аритмий при этом заболевании, а принципы лечения МС - к первичной профилактике нарушений ритма сердца.

В апреле 2007 года была опубликована новая редакция европейских рекомендаций по ведению больных с АГ [14]. Одним из новшеств этой версии стало то, что в таблицу стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ отдельным пунктом вошел МС: наряду с множественными факторами риска, доклиническими (например, гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, утолщение комплекса интима-медия или атеросклеротическая бляшка в системе сонных артерий) проявлениями поражений органов-мишеней и СД это состояние, по мнению наших европейских коллег, определяет умеренный добавочный риск сердечно-сосудистых осложнений даже при нормальном (120-129/80-84 мм рт.ст.) уровне артериального давления (АД), высокий добавочный риск в диапазоне от высокого нормального АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) до АГ II степени (160-179/100-109 мм рт.ст.) и очень высокий - при АГ III степени (АД более 180/100 мм рт.ст.). Означает ли это, что МС должен стать частью диагностической формулы у больных с АГ? Безусловно, нет. И дело, прежде всего, в том, что до настоящего времени нет единого определения этого состояния.

Практически во всех предлагаемых определениях фигурируют высокие значения объема талии (ОТ) как маркера абдоминального ожирения, возможно, связанного с резистентностью тканей к инсулину, нарушения липидного и углеводного обмена, АГ. Но, например, в основные критерии наличия МС по определению Американской ассоциации клинических эндокринологов (2002) вошли также нарушения пуринового обмена, а в дополнительных критериях там же перечисляются ИБС, микроальбуминурия, дисфункция эндотелия, нарушения коагуляции, поликистоз яичников. В других определениях приводятся маркеры воспаления, прежде всего С-реактивный белок, неалкогольный стеатогепатоз, дисфункция гепатоцитов, а также любые проявления атеросклероза, которые могут привести к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [15]. Ужесточение критериев абдоминального ожирения (ОТ у мужчин не 102, а 94 см, а у женщин не 88, а 80 см) и понятия «нарушение углеводного обмена» (тощаковый уровень глюкозы не 6,0, а 5,6

ммоль/л) в определении Международной федерации диабетологов (2005) значительно расширяет круг «подозреваемых» в наличии МС. Однако нет доказательств того, что подобное ужесточение вызвано дальнейшим нарастанием сердечно-сосудистой заболеваемости и/или смертности в пределах предлагаемых изменений, во всяком случае для пациентов, относящихся к европеоидной расе.

Более рациональным представляется подход, при котором «пороговые», то есть повышающие отрицательную прогностическую значимость, значения ОТ определяются в зависимости от ИМТ: 87(м)/79(ж) см при нормальной массе тела, 98(м)/92(ж) см - при избыточной, 109(м)/103(ж) см при ожирении I степени, 124(м)/115(ж) см - при ожирении больших степеней [16]. Понятно, что данные о распространенности МС в той или иной популяции чрезвычайно зависят от того, какое определение этого синдрома использовалось при проведении исследования. Например, при использовании критериев ВОЗ [17] (табл. 1) распространенность МС среди взрослого населения США составила 25,1%, а при использовании критериев АТР-III [18] (табл. 2) - 23,3%: казалось бы, очень близкие цифры, но на 15-20% это различные группы людей. Кроме того, у мексиканцев МС чаще выявляется при использовании критериев ВОЗ, а у мексиканок - при использовании критериев АТР III. У жителей Юго-Восточной Азии инсулинорезистентность на фоне АГ и нарушений липидного обмена зачастую выявляется при менее выраженном увеличении ОТ (94-101 см для мужчин и 80-87 см у женщин), чем у европейцев.

Иными словами, при использовании разных определений в зависимости от этнической принадлежности и пола частота МС может варьировать в пределах 24%. Но, вне зависимости от примененных критериев, результаты всех исследований указывают на неблагоприятные последствия «концентрации» у одного пациента того или иного сочетания кардиометаболических факторов риска. Н.М.Lakka et al., 2002 [19], применяя либо критерии АТР III, либо критерии ВОЗ, выделили группу из 1209 мужчин среднего возраста и наблюдали за ней в течение одиннадцати лет; наличие МС, установленного в соответствии с любыми из использовавшихся критериев, увеличивало относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,5-4 раза. Кроме того, по расчетным данным в популяции шестидесятилетних распространенность МС может достигать 40% [20]. Не удивительно, что с точки зрения экспертов ВОЗ МС входит в десятку наиболее опасных заболеваний современного человечества [21].

В соответствии с общемедицинской значимостью проблема МС обсуждается специалистами различных профилей: есть разделы, посвященные МС и в европейском руководстве по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и в руко-

водстве по ведению больных с АГ от 2007 года, и в документе, обсуждающем взаимосвязь между диабетом, пре-диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более того, осенью 2007 года были изданы Российские рекомендации, полностью посвященные диагностике и лечению МС. Этот документ содержит еще одну версию критериев выявления МС [22] (табл. 3).

В июне 2007 года в рамках 76-го Конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза состоялся сателлитный симпозиум «Метаболический синдром». Во всех выступлениях подчеркивалась значимость предмета обсуждения, но в то же время неоднократно прозвучал тезис о том, что не может являться диагнозом то, что имеет не менее 20 определений. Но даже если речь не идет о диагностической формуле, выявление факторов метаболического неблагополучия - это сигнал тревоги, требующий активных действий.

Активность касается и обследования, и лечения. При выявлении одного или нескольких наиболее очевидных компонентов МС - абдоминального ожирения

Таблица 1.

Определение метаболического синдрома ВОЗ (адаптировано из Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998).

Нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень глюкозы натощак, диабет и/или инсулинорезистентность + 2 или более из ниже перечисленных факторов	
Ожирение	
ИМТ	>30 кг/м ² или
ОТ/объем бедер	> 0,85 (ж); > 0,90 (м)
Дислипидемия	
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л или
ЛПВП	< 1,0 ммоль/л (ж); < 0,9 ммоль/л (м)
АД	≥ 140/90 мм рт.ст.
Микроальбуминурия	
Скорость экскреции	≤ 20 мг/мин или
Гльбумин/креатинин	≥ 20 мг/г

здесь и далее: ТГ - триглицериды; ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

Таблица 2.

Определение метаболического синдрома Национальной образовательной программой по холестерину (адаптировано из NCEP АТР III, 2001)

Риск-фактор (МС устанавливается при наличии 3-х и более факторов)	Значение
Абдоминальное ожирение (ОТ)	
Мужчины	> 102 см (> 40 in)
Женщины	> 88 см (> 35 in)
ЛПВП	
Мужчины	< 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл)
Женщины	< 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл)
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)
АД	≥ 130 / ≥ 85 мм рт.ст.
Глюкоза натощак	≥ 6,0 ммоль/л (≥ 110 мг/дл)

Таблица 3.

Определение метаболического синдрома (российские рекомендации «Диагностика и лечение метаболического синдрома»)

Фактор риска	Показатель
Абдоминальное ожирение (ОТ)	М > 94 см
	Ж > 80 см
+ два любых признака	
ТГ (или факт лечения гипертриглицеридемии)	≥ 1,7 ммоль/л
ЛПВП	М < 1,0 ммоль/л
	Ж < 1,1 ммоль/л
ЛПНП	> 3,0 ммоль/л
АД (или факт лечения АГ)	≥ 140/90 мм рт.ст.
Уровень глюкозы натощак	≥ 6,1 ммоль/л
НТГ (через 2 часа после ТТГ)	7,8 < глюкоза < 11,1 ммоль/л

где, НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; ТТГ - тест толерантности к глюкозе.

(особенно у лиц без ожирения), дислипидемии, нарушений углеводного обмена, АГ - необходим целенаправленный поиск других возможных его проявлений - гиперурикемии, гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, увеличения скорости распространения пульсовой волны - факторов, не только подтверждающих неблагоприятный прогноз, но и определяющих выбор терапевтической тактики в целом, и предпочтений в отношении групп лекарственных средств и конкретных препаратов, в частности.

Примером может служить изменяющееся отношение к изолированной офисной гипертензии. По определению, об изолированной офисной АГ можно говорить, если повторное выявление при визитах к врачу цифр АД выше 140/90 мм рт.ст. не подтверждается результатами суточного мониторинга АД. Известно, что при отсутствии поражения органов-мишеней, прогноз у этих людей значительно лучше, чем у пациентов со стабильной АГ, хотя, может быть, несколько хуже, чем у лиц с совершенно нормальным давлением. С этим фактом было связано спокойное отношение к данному феномену. Однако в новой версии европейских рекомендаций по ведению больных с АГ указывается на необходимость оценки, помимо поражения органов-мишеней, также и метаболических факторов риска, так как их выявление влечет за собой обязательность не только коррекции образа жизни пациента и динамического наблюдения за ним, но и медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Включение МС в критерии стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ, естественно, предполагает его влияние на выбор терапевтической тактики. Так, если признаки МС выявлены у человека с нормальным уровнем АД, то должны быть предприняты максимальные усилия для коррекции его стиля жизни. При высоких нормальных значениях АД, помимо немедикаментозных мероприятий, должна быть рассмотрена показанность антигипертензивной терапии; АГ I и II степени является безусловным по-

казанием к назначению, вслед за коррекцией образа жизни, лекарственных препаратов, нормализующих АД; при АГ III степени медикаментозные рекомендации могут предшествовать разработке программы немедикаментозных воздействий.

Внешний вид пациента с МС зачастую является иллюстрацией пренебрежения к здоровому образу жизни. Между тем, именно у больных с признаками МС коррекция образа жизни может быть особенно эффективна. Ключевым моментом в программе немедикаментозных мер в этой популяции пациентов является контроль веса, так как снижение массы тела до нормального уровня значительно понижает риск развития у них СД. Причем известно, что снижение общей массы тела на 10% обеспечивает уменьшение массы висцерального жира примерно на 30%. Между тем, в настоящее время доказано, что висцеральный жир - это не инертное хранилище энергии, а настоящий эндокринный орган [23],

продуцирующий около 20 биологически активных субстанций, экспрессирующий целый ряд рецепторов, способных отвечать на различные нейрогуморальные сигналы. В результате этот «орган» находится в постоянном метаболическом взаимодействии с другими органами и системами, влияя на пищевое поведение, углеводный и липидный обмен, выполняя нейрогуморальные и иммунные функции. Естественно, что контроль веса может осуществляться успешно только при комплексном подходе: здоровое питание плюс достаточная физическая активность.

С учетом традиционно скептического отношения пациентов к немедикаментозным воздействиям, целесообразно избегать «ограничивающих» диетических рекомендаций. Речь должна идти, прежде всего, о том, что полезно как можно более разнообразное питание, включающее в себя все многообразие свежих и кулинарно обработанных овощей и фруктов, доступные теперь цельнозерновые сорта хлеба, жирную морскую рыбу и морепродукты, полноценное мясо, каши и макаронные изделия из твердых сортов пшеницы. Хотя, разумеется, невозможно обойтись без пояснений об ограничениях (морепродукты, но не креветки; если мясо, то говядина, белое мясо птицы без кожи; жиры ограничено, причем 2/3 - растительные; по возможности, не консервы, не колбасы, не черный хлеб - слишком много соли). Трудно переоценить роль адекватной физической активности как в достижении нормализации массы тела, так и в улучшении общего прогноза пациентов.

Впечатляющей иллюстрацией этому являются результаты Nurse Health Study (2003): при одном и том же ИМТ смертность в группах с умеренными и высокими физическими нагрузками была достоверно ниже, чем при низкой физической активности. Понятно, что для кого-то наиболее приемлемыми окажутся «естественные» физические нагрузки на работе (отказ от подъема на лифте в пользу ходьбы по лестнице, 5 - 7 км ходьбы на работу и/или домой и т.п.), кто-то предпочтет заня-

тия в зале или плавательном бассейне. В ряде случаев даже комплексный подход не обеспечивает необходимого снижения массы тела. Единственный на сегодняшний день препарат, который позволяет эффективно и безопасно с точки зрения сердечно-сосудистой системы повлиять на этот процесс - ксеникал - селективный ингибитор желудочно-кишечных липаз. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению МС, показаниями к медикаментозной терапии ожирения являются ИМТ ≥ 30 кг/м² или сочетание ИМТ ≥ 27 кг/м² с признаками абдоминального ожирения, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа или его наличием, дислипидемией, АГ.

Основной чертой антигипертензивных препаратов для лечения АГ у пациента с МС должна быть их метаболическая нейтральность. В любом классе современных антигипертензивных средств есть конкретные препараты, обладающие таким свойством.

Из диуретиков - это индапамид. Возможно, и применяемые в настоящее время суточные дозы гидрохлортиазида - 12,5-25 мг - в достаточной степени безопасны. Однако данные исследования ALPINE настораживают, во всяком случае, в отношении суточной дозы 25 мг. В исследование было включено 370 пациентов с впервые выявленной АГ. В рамках исследования они наблюдались в течение 1 года, находясь на лечении либо блокатором АТ-1 рецепторов (БРА) кандесартаном в суточной дозе 16 мг, либо диуретиком гидрохлортиазидом в суточной дозе 25 мг (терапия проводилась в двойном-слепом режиме); для достижения целевого уровня АД абсолютному большинству пациентов обеих групп потребовалось добавление второго препарата: фелодипина в суточной дозе 2,5-5 мг (группа кандесартана) или атенолола в суточной дозе 50-100 мг (группа гидрохлортиазида). В результате в обеих группах был достигнут равный антигипертензивный эффект. Несмотря на то, что диуретик применялся в небольшой дозе, за 12 месяцев терапии, основанной на гидрохлортиазиде, у пациентов произошли значительные изменения липидного и углеводного обмена. В этой группе выявилось достоверно больше лиц, отвечающих критериям МС, зарегистрировано достоверно больше новых случаев СД, хотя по условиям исследования ни один из пациентов в начале наблюдения не нуждался ни в сахаропонижающей, ни в липидснижающей терапии [24]. Помимо выбранной дозы, безопасность использования гидрохлортиазида определяется возрастом пациента (до 65 лет), отсутствием у него СД, длительностью непрерывного применения препарата (менее 5 лет у молодых, не более 2 лет у пожилых).

Из бета-адреноблокаторов к метаболически нейтральным следует отнести высокоселективные биспролол и небиволол, а также обладающий альфа-1-блокирующими свойствами неселективный карведилол, который, в отличие от пропранолола, атенолола и коротко действующего метопролола, способен улучшать чувствительность тканей к инсулину.

Из блокаторов медленных кальциевых каналов препаратами выбора для лечения пациентов с МС являются дигидропиридины второго и, особенно, третьего поколения.

Представители класса агонистов I-1-имидазолиновых рецепторов хотя и не имеют в настоящее время доказательств положительного прогностического влияния, но, безусловно, обладают способностью уменьшать активность симпатической нервной системы, улучшать чувствительность тканей к инсулину, то есть влияют на ключевые звенья патогенеза МС.

Однако в европейских рекомендациях по ведению больных с АГ 2007 года особым образом подчеркивается, что, прежде всего, должны использоваться препараты, не повышающие риск развития новых случаев СД. Это связано с тем, что оценка динамики распространения СД во всем мире позволяет говорить о настоящей эпидемии этого заболевания: если современная тенденция будет сохраняться, то к 2010 году на Земле будет около 221 млн больных СД, а к 2030 - 360 млн [25]. Поскольку в целом ряде клинических исследований, сравнивавших эффективность и безопасность терапии «старыми» (диуретиками и бета-адреноблокаторами) и «новыми» (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА) лекарственными средствами были получены данные о более редком развитии новых случаев СД при лечении последними, то был сделан вывод о ведущей роли гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии клинически значимых нарушений углеводного обмена.

С этой точки зрения препаратами первого выбора для лечения АГ у пациентов с МС становятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ИАПФ и БРА. Наиболее привлекательны для лечения пациентов с МС ИАПФ с наибольшей тропностью к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (квинаприл, перендоприл, рамиприл), так как именно они обеспечивают наибольшую органопroteкцию. ИАПФ являются наиболее назначаемыми в России препаратами для лечения АГ, их эффективность, «многофункциональность» и безопасность хорошо известны. Что же касается БРА, то это очень бурно прогрессирующая и в теоретическом (область применения), и в практическом (частота назначения) плане группа препаратов. На текущий момент доказано, что этот класс лекарственных средств обладает антигипертензивным эффектом, сравнимым с другими современными препаратами, снижающими АД, и профилем побочных эффектов, сравнимым с таковым у плацебо. Терапевтическая ниша, занимаемая этой группой препаратов, стремительно расширяется и в настоящее время включает в себя хроническую сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическую нефропатию, протеинурию/микроальбуминурию, гипертрофию левого желудочка, ФП, МС [26]. За это время значительно расширился и перечень представителей данного класса, опубликованы результаты прямых сравнений эффективности, длительности действия и других особенностей отдельных препаратов. И если низкая частота побочных эффектов - классовое свойство БРА, то в плане эффективности и продолжительности действия более выгодные характеристики имеют более новые препараты (кандесартан, ирбесартан, телмисартан).

В соответствии с многогранностью МС терапия этого состояния может быть только комплексной, мно-

гокомпонентной. На различных этапах у различных людей на первый план могут выходить различные проявления МС. Поэтому при лечении этих пациентов целесообразно назначать, прежде всего, терапию, направленную на коррекцию ведущего на данный момент симптома (будь то АГ, дислипидемия или гипергликемия), а в рамках выбранного направления следует учитывать особенности конкретного больного. Например, для МС характерны нарушения суточного профиля колебаний АД. В последних Рекомендациях подчеркивается ведущее значение именных ночных значений АД для определения прогноза. Таким образом, повышается значение препаратов с более длительным действием, то есть у нон-дипперов более выгоден, например, кандесартан, а не лозартан. А вот при гиперурикемии нужен именно лозартан, так как он в отличие, в частности, от кандесартана достоверно снижает уровень мочевой кислоты, что может быть особенно выгодно при солезависимых формах АГ, в патогенезе которых повышение мочевой кислоты играет значительную роль. Зато и тот, и другой представитель класса БРА снижают уровень фибриногена, что может быть одним из механизмов предупреждения развития ишемических инсультов этими препаратами, что было показано для кандесартана в исследовании SCOPE, для лозартана в исследовании LIFE, для эпросартана в исследовании MOSES.

Если учесть, что сочетание любого уровня повышения АД и метаболических нарушений обуславливает высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а риск III и риск IV являются абсолютными показаниями к изначальной назначению комбинированной антигипертензивной терапии, то принципиально важно подчеркнуть, что практически в любом случае оказания помощи больному с МС речь будет идти об одновременном назначении ИАПФ/БРА + блокатор кальциевых каналов ± агонист I-1-имидазолиновых рецепторов ± β-адреноблокатор ± индапамид/гидрохлортиазид (не более 12,5 мг/сут.)

В ходе популяционного исследования, выполненного в Финляндии, оказалось, что за последние 10 лет 20-го века финны как нация стали намного более «метаболически отягощенными» - значительно увеличилось количество людей с избыточной массой тела, нарушениями липидного обмена, в тоже время АД в среднем стало ниже. Это говорит о том, что на популяционном уровне, как и у отдельных индивидуумов, в конкретный момент могут преобладать различные компоненты МС. Соответственно, на конкретном этапе может потребоваться, например, не антигипертензивная, а только липидснижающая терапия.

Нет сомнений, что препаратами выбора для коррекции липидного спектра в настоящее время являются статины - за счет их липидснижающего и множественных плеотропных эффектов, в частности, способности снижать уровень провоспалительного маркера прогрессирования атеросклероза - С-реактивного белка. Поскольку нарушения липидного спектра при МС характеризуются прежде всего выраженной гипертриглицеридемией, обоснованно применение у этих больных наиболее широко используемого сейчас препарата

- аторвастатина, или набирающего силу розувостатина. К дополнительным достоинствам последнего следует отнести большую, чем у других статинов, эффективность в отношении снижения ЛПНП и ТГ, повышения ЛПВП даже в стартовой дозе 10 мг в сутки, и отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450 (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2007), что важно при проведении комбинированной терапии с точки зрения снижения частоты и выраженности лекарственных взаимодействий. Поскольку сочетание сниженного уровня ЛПВП и повышенного уровня ТГ ухудшают прогноз в отношении коронарных катастроф в намного большей степени, чем каждое из этих нарушений в отдельности, то выбор препарата, влияющего на оба показателя, становится особенно привлекательным. Однако в ряде случаев применение статинов может быть по тем или иным причинам затруднено, поэтому не стоит забывать о высокой эффективности в плане снижения ТГ фибратов, а также никотиновой кислоты. Кроме того, если нарушения углеводного обмена при МС достигают выраженности СД, то повышение ТГ может быть весьма упорными. Если, несмотря на монотерапию среднетерапевтическими дозами статинов, приведшую к достижению целевого уровня ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л), уровень ТГ составляет 2 ммоль/л и более, то рекомендуется увеличить дозы до максимальных (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина) или использовать комбинацию статинов с эзетимибом, никотиновой кислотой или фибратами [27]. Правда, рекомендация эта не бесспорна - в документе она классифицирована как класс Ib (польза не вполне доказана), уровень доказательства B (данные получены в одном рандомизированном или нескольких нерандомизированных исследованиях).

Удельный вес СД в плане усугубления неблагоприятного прогноза у больных с МС чрезвычайно велик. Например, у североамериканских индейцев, не имевших СД, не было увеличения риска, связанного с МС. У пожилых итальянцев, страдающих СД, соотношение риска осложнений не различалось между имеющими другие признаки МС и не имеющими: увеличение риска за счет дислипидемии «погасалось» собственно СД. Как подчеркивается в Российских рекомендациях по диагностике и лечению МС, результаты многочисленных исследований указывают на важное значение для сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смертности не только СД, но и НТГ, особенно постпрандиальной гипергликемии. Адекватный контроль гликемии (в соответствии с целевой программой «Сахарный диабет» - глюкоза натощак < 5,5 ммоль/л; постпрандиальная глюкоза < 7,5 ммоль/л) - краеугольный камень снижения сердечно-сосудистого риска у этих больных.

Препаратом первого выбора для контроля гликемии при МС, во всяком случае, у больных СД с избыточным весом, является метформин. Улучшая чувствительность тканей к инсулину, препарат снижает гиперинсулинемию, способствует снижению массы тела и уровня АД, оказывает благоприятное действие на липидный обмен - прежде всего на уровень ТГ. Пред-

полагалось, что вышеперечисленные положительные свойства сделают метформин полезным уже на стадии НТГ. Однако при прямом сравнении эффективности только немедикаментозных мер и только применения метформина оказалось, что для предотвращения одного нового случая СД немедикаментозно надо пролечить вдвое меньше пациентов, чем метформином. Более того, при одновременном соблюдении немедикаментозных рекомендаций и приеме метформина результат не улучшился [27]. Выбор других сахаропонижающих препаратов определяется характером преобладающих нарушений углеводного обмена: препараты сульфаниламочевин длительного действия и глитазоны при преимущественной гипергликемии натощак; короткодействующие препараты сульфаниламочевин и ингибиторы альфа-глюкозидаз для эффективного снижения постпрандиальной гипергликемии.

С учетом отрицательной прогностической значимости, в состав комплексной медикаментозной терапии большинства пациентов с признаками МС, а тем более при наличии СД, целесообразно включать аспирин с целью первичной профилактики ИБС.

Таким образом, хотя нет оснований считать МС отдельным заболеванием, безусловно, это и не набор случайных факторов риска, так как все проявления, отнесенные в настоящее время к проявлениям МС, находятся в патогенетической взаимосвязи друг с другом. Понятие МС полезно для формирования комплексного

подхода к диагностике, профилактике, эффективной и безопасной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Выбор терапевтической тактики должен определяться набором компонентов МС у конкретного больного.

Вопрос о том, является ли МС самостоятельным фактором риска ФП или этот риск складывается из вкладов отдельных компонентов МС, остается пока открытым. Именно он, в частности, обсуждается в редакционной статье журнала «Circulation» [28], посвященной публикации Н. Watanabe et al. [4] о взаимосвязи МС и ФП. Авторы редакционной статьи считают, что в любом случае успех профилактики и лечения ФП при МС будет зависеть от адекватного лечения АГ, СД, ожирения, синдрома обструктивного апноэ сна, то есть от первичной профилактики ФП. Именно такой подход к лечению отражен в наиболее важных последних публикациях по аритмиям: руководстве по диагностике и лечению ФП ACC/AHA/ESC [29] и руководстве по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС ACC/AHA/ESC [30]. Так, впервые, пожалуй, в новом руководстве по ФП на основании результатов ряда многоцентровых исследований (HOPE, LIFE и др.) предложено для первичной профилактики ФП использовать ИАПФ и БРА. Что же касается желудочковых аритмий, то единственной группой препаратов, в отношении которых абсолютно доказано влияние на «конечные точки» (снижение риска ВСС), являются β -адреноблокаторы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gersh B.J., Tsang T.S.M., Seward J.B. The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications. *Transaction of the American clinical and climatological association* 2004;115:P.149-160.
- Ash-Bernal R., Peterson L.R. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:25-28.
- Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. et al. High Prevalence of Paroxysmal Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter in Metabolic Syndrome. *Circ J* 2007;71:252-255.
- Н. Watanabe, N. Tanabe, T. Watanabe et al. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. The Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 2008; 117: 1255-1260.
- Nicolaou V.N., Papadakis J.E., Karatzis F.N. et al. Impact of the metabolic syndrome on atrial size in patients with new-onset atrial fibrillation. *Angiology* 2007;58 (1):21-25.
- Echahidi N., Mohty D., Pibarot P. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116 (11): 1213-1219.
- Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321 (4):225-236.
- Bray G.A., Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006;29 (1):109-117.
- Empana J.-P., Ducimetiere P., Balkau B., Jouven X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. *EHJ* 2007;28(9):1149-1154.
- Soydinc S., Davutoglu V., Akcay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Non-invasive Electrocardiol* 2006;11(4):313-317.
- Lown B., Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294(21):1165-1170.
- Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(1):2-11.
- Park S.K., Schwartz J., Weisskopf M. et al. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2006;114(11):1718-1724.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *EHJ* 2007; 28: 1462-1536.
- Miranda P.J., DeFronzo R.A., Califf R.M., Gryton J.R. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149: 33-45.
- Ardern C.I., Janssen I., Ross R., Katzmarzyk P.T. Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. *Obes Res* 2004;12:1094-1103.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-553.
- National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, 2001. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The

- metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
20. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;16;287(3):356-359.
21. Evans R.M., Barish G.D., Wang Y.U. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10: 355-361.
22. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Приложение №2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; 6: 1 - 26.
23. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
24. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
25. Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burdens of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 4(5): S7.
26. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр. Приложение №3 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; 6: 1 - 44.
27. Ryden L., Standl E., et al. Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases. *EHJ*, 2007; 28: 88-136.
28. J.T.Nguyen, D.G.Benditt. Atrial Fibrillation Susceptibility in Metabolic Syndrome. Simply the Sum of Its Parts? *Circulation* 2008; 117: 1249-1251.
29. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *EHJ*, 2006;27:1979-2030.
30. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary. *EHJ*, 2006; 27: 2099-2140.