



612.17: 616.31-07

Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома

ВТОРОЙ ПЕРЕСМОТР

Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome

SECOND REVISION

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
ГИ – гиперинсулинемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МС – метаболический синдром
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ – окружность талии
ПОМ – поражение органов-мишеней
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СМАД – суточное мониторирование АД
СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна
СНС – симпатическая нервная система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФР – факторы риска
ХС – холестерин
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
NO – оксид азота

ВВЕДЕНИЕ

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром (МС) как «пандемию XXI века». Распространенность МС составляет 20-40%. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него (1, 2). Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития как СД 2-го типа (3, 4), так и АГ (5). МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии (6), повышении жесткости артерий (7), гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ (8), утолщении стенки сонной артерии (9), причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ (10).

В то же время эти изменения являются обратимыми, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных проявлений МС. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как предстadium атеросклероза и СД 2-го типа. Таким образом,

в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД, атеросклероза и его последствий.

В октябре 2007 года на национальном конгрессе кардиологов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты и утверждены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС. В их разработке участвовала группа экспертов по МС ВНОК, которая опиралась в большинстве случаев на отечественные исследования, а также учитывала мировой опыт.

В рекомендациях впервые в России были предложены алгоритм и критерии диагностики метаболического синдрома для учреждений различного уровня: от первичного звена (поликлиники, амбулатории) до специализированных клиник и научно-исследовательских институтов и центров с высоким материально-техническим оснащением, а также алгоритм комплексного подхода к лечению метаболического синдрома.

За время, прошедшее после выхода в свет первых Российских рекомендаций по МС, получены новые научные данные в результате завершения отечественных и зарубежных многоцентровых исследований. Кроме того, существенные изменения внесены в рекомендации ВНОК по АГ от 2008 года. Все это

требует пересмотра и внесения дополнений в рекомендации по диагностике и лечению МС. Второй пересмотр этих рекомендаций дополнен главами, посвященными вопросам диагностики и лечения МС у детей и подростков, менопаузального МС и СОАС. Кроме того, внесен ряд дополнений и изменений в раздел по лечению и алгоритму ведения пациентов с МС.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ МС ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2-го типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинорезистентность (ИР) может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия (ГИ) и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2-го типа.

ИЗБЫТОЧНОЕ ПИТАНИЕ

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы: 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы — по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

ГИПОДИНАМИЯ

Снижение физической активности — второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцы, что и приводит к развитию ИР.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие «метаболический синдром». В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченая или плохо леченая АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МС

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МС

ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК:

центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ:

- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ПРИ МС

Важным фактором, связывающим ИР с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного, пуринового обмена и АГ, является ГИ. Определенное время ГИ компенсирует углеводный обмен и поддерживает нормогликемию, что также может маскировать признаки нарушения липидного обмена. Этим объясняется в ряде случаев присутствие не всех из перечисленных дополнительных симптомов у больных. Оценить чувствительность к инсулину и уровень инсулина возможно только в хорошо оснащенных клиниках. Результаты исследований установили, что эти показатели с высокой степенью достоверности взаимосвязаны с уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты и АД. ГИ можно рассматривать как предиктор АГ.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Таким образом, отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с абдоминальным типом ожирения метаболического синдрома.

Отсутствие у больных с МС каких-либо из дополнительных симптомов не дает основания трактовать его как «неполный», или наоборот, наличие всех из указанных симптомов нельзя расценивать как «полный» МС. Эти формулировки не имеют под собой никаких патогенетических и клинических оснований. Также неприемлемы определения «компенсированный» и «декомпенсированный» МС, так как они не несут никакой смысловой нагрузки. Если у больного с типичной картиной МС выявляются признаки атеросклероза или развивается СД 2-го типа, в таких случаях логично расценивать ситуацию как МС, осложненный развитием атеросклероза или СД.

Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированы лишь ЭАГ (ГБ) — код I 10 и ожирение — код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса.

Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ, АГ при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда гипертоническая болезнь возникала до появления признаков МС.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ

Диагноз: Ожирение I ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 2 (высокий).

Диагноз: Ожирение III ст. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия. Артериальная гипертензия 1-й степени, риск 3 (высокий).

Диагноз: Ожирение II ст. Гипертриглицеридемия. Гипергликемия натощак. Гиперурикемия. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4 (очень высокий).



Диагноз: Ожирение II ст. Дислипидемия. Артериальная гипертония 3-й степени, риск 4 (очень высокий).

Диагноз: Ожирение I ст. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. Нарушение толерантности к глюкозе.

ДИАГНОСТИКА МС НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКИХ, РАЙОННЫХ ПОЛИКЛИНИК)

Метаболический синдром развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»), в отличие от гиноидного (тип «груша»), с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления индекса массы тела (ИМТ).

Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ. Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). Определение в крови показателей липидного обмена (общего холестерина и триглицеридов). Определение уровня мочевой кислоты. Измерение уровня артериального давления методом Короткова.

ДИАГНОСТИКА МС В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРОВ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КЛИНИК

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторингирования уровня АД. В таких лечебных учреждениях существует возможность определения уровня инсулина в крови по показателям иммунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить гиперинсулинемию и оценить чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволяют наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования:

Определение степени ожирения путем вычисления индекса массы тела (ИМТ);

Измерение ОТ для установления типа ожирения;

Определение массы абдоминального жира методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) – только для научных исследований;

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после

перорального приема 75 г глюкозы – пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ);

— Выявление ИР:

Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:

- Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением инсулина;
- Внутривенный ТТГ;

Прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):

- Инсулиновый тест толерантности;
- Эугликемический гиперинсулинемический клэмп;

— Выявление АГ:

Офисное измерение артериального давления;

Суточное мониторирование АД;

— Определение необходимых лабораторных показателей:

- Общего холестерина в сыворотке крови;
- Триглицеридов в сыворотке крови;
- Холестерина ЛПВП в сыворотке крови;
- Холестерина ЛПНП в сыворотке крови;
- Мочевой кислоты в сыворотке крови;
- Наличие микроальбуминурии;
- Определение показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и т.д.);

— При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко – Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза и надпочечников;
- УЗИ щитовидной железы;
- Определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т.д.).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ВЫЯВЛЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Взвешивание производится на стандартизованных весах. Во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня.

Расчет индекса массы тела

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{ВЕС (кг)} / \text{РОСТ (м)}^2$$

По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно-сосудистых осложнений (таблица 1).

Измерение окружности талии

Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение окружности талии (ОТ).

ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она не обязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту следует держать горизонтально.

Показатель ОТ в некоторых исследованиях применяется как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенный признак ИР. Показатель ОТ отражает высокодостоверные взаимосвязи абдоминального типа ожирения со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией и артериальной гипертензией.



При ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения.

Более точное определение массы абдоминального жира возможно при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 1.

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)		
Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

ВЫЯВЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

АГ является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными ГБ без метаболических нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом суточного мониторирования АД.

Правила измерения АД:

1. АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите.

2. АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр; необходимо применять манжетку соответствующего размера и отмечать использование манжетки иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД.

3. Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать в кресле не менее 5 минут.

4. Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере в течение 30 минут, предшествующих измерению АД.

5. Повторное измерение АД производится через 3-5 минут. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт. ст., производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.

6. Если различие диастолического АД при первых двух измерениях составит более 5 мм рт. ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.

7. При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.

Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого

показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Стандартная манжетка должна иметь ширину 13-15 см и длину 30-35 см. Имеются также манжетки большего и меньшего, чем стандартный, размеров. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены — повышены, либо понижены.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике, в связи с существованием феномена «белого халата».

Методика суточного мониторирования АД (СМАД) позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие его адекватного снижения в ночные часы, что является характерным для данной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД.

Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 минут, а в ночные часы — 30 минут (рекомендации ОНК V1 1997 г.). Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Устанавливать монитор необходимо в утренние часы. Исследование должно продолжаться 26-28 часов. Его целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного дня. Пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы. Данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений. Нормальными значениями АД для периода бодрствования приняты 135/85 мм рт. ст., а для периода сна — 120/70 мм рт. ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10-20%. Различные приборы для измерения СМАД имеют свою программу обработки результатов. Существуют стандартные и дополнительные показатели СМАД.

К стандартным показателям СМАД относятся:

- средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные и ночные часы;
- показатели нагрузки давлением (индекс площади, индекс времени, индекс измерений) в разные периоды суток;
- вариабельность САД, ДАД, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток;
- суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИР

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ).

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГК), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ).

ПГТТ — самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина ши-

роко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также инсулиноглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулин-модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе (ВВГТТ)

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с пероральным глюкозотолерантным тестом заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, ВВГТТ — динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВВГТТ относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч.)

Методика проведения теста:

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 утра после 30 минут отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключается курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40%-й раствор глюкозы в течение 2 минут из расчета 0,3 г/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 часа) забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-й минуте от введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: -10, -5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 минут (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 30 минут.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman и соавторами. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса $S_I = 4,0 \times 10^{-4} - 8,0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$.

Общепризнано, что золотым стандартом для определения чувствительности тканей к инсулину является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмп (clamp). В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданном нормо- или гипергликемическом уровне. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ/мин. на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 минут определяют уровень глюкозы крови для определения необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через определенный период времени, но не менее 120 минут, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину S_I в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологическими. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований.

Таблица 2.
Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ (ММОЛЬ/Л)			
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
НОРМА			
Натощак через 2 ч. после ГТТ	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
	<6,7	<7,8	<7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ			
Натощак или через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия) или случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥6,1	≥6,1	≥7,0
	≥10,0	≥11,1	≥11,1
	≥10,0	≥11,1	≥11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ			
Натощак (если определяется) Через 2 часа после ГТТ	<6,1	<6,1	<7,0
	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК			
Натощак Через 2 часа (если определяется)	≥5,6 <6,1	≥5,6 <6,1	≥6,1 <7,0
	<6,7	<7,8	<7,8

ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Нарушенная толерантность к глюкозе определяется концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя не всегда при этом развивается СД.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа



после перорального приема 75 г глюкозы — пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ — уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой (таблица 2). Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ.

ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Дислипидемия является одним из основных и наиболее часто встречающихся у пациентов с МС диагностических критериев этого синдрома.

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Это поможет не только выявить наличие дислипидемии, но и оценить тип нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и определения необходимости и тактики лечения. Для больных с МС, как уже было сказано, наиболее характерными нарушениями показателей липидтранспортной системы являются гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП (таблица 3). Гиперхолестеринемия может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МС

Абдоминальный тип ожирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко — Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко — Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциального диагноза именно с этим заболеванием.

Для проведения дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой, необходимо использовать дополнительные методы исследования.

Таблица 3.

Оптимальные значения липидных параметров плазмы (Европейские рекомендации III пересмотра 2003 г.)

Липидные параметры	Значения в ммоль/л
оХС	<5,0 (<4,5*)
хС ЛПНП	<3,0 (<2,5*)
хС ЛПВП	>1,0 (у муж.); 1,2 (у жен.)
тГ	<1,77
(ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП	4

*Оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД 2-го типа.

Компьютерная томография (КТ) надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников.

КТ или ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМР) гипофиза позволит судить о его функционально-структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерны наличие опухоли гипофиза и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним по-

ражением над-почечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, аденокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, ТТГ, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать наряду с КТ надпочечников и парааортальной области исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Нечасто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1000 пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, так как это в значительной степени влияет на тактику лечения.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышения физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно, потому что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение



массы тела, и особенно массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — менее 140/90 мм рт. ст. (и для больных СД — менее 130/80 мм рт. ст.), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением необязательно снижать вес до идеальных показателей. Достаточно уменьшить его на 5-10% от исходного. Быстрая же потеря веса, наоборот, может явиться определенным стрессом для организма и иметь печальные последствия.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя:

- умеренно гипокалорийную диету;
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек;
- ведение дневника питания;
- физические упражнения.

Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание. Понятие «рациональное пи-

тание» включает в себя не только употребление «полезных» и исключение «вредных» продуктов, рациональный режим приемов пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи.

Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица, уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний.

Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Это неприемлемый способ лечения ожирения. При голодании клетки тканей человека не получают глюкозу — основной источник энергии и переходят на альтернативный источник питания — жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление свободных жирных кислот, а их избыток распадается с образованием кетоновых тел.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса, не оправдали себя. Нельзя резко ограничивать калорийность на короткий срок, т.к. это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности больных. Чтобы повысить приверженность пациентов к лечению, нужно ставить реально достижимые цели.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. При этом можно употреблять продукты с учетом привычных пристрастий, но менять соотношение «вредных» и «полезных» продуктов согласно имеющимся рекомендациям.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена в зависимости от пола, возраста и массы тела:

1. Расчет скорости основного обмена:

Женщины

18-30 лет: $0,0621 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,0357$;

31-60 лет: $0,0342 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,5377$;

> 60 лет: $0,0377 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,7545$;

Мужчины

18-30 лет: $0,0630 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,8957$;

31-60 лет: $0,0484 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,6534$;

>60 лет: $0,0491 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,4587$.

Полученный результат умножают на 240.

2. Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность:

Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (№ 1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:

1,1 (низкая активность);

1,3 (умеренная активность);

1,5 (высокая активность).

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес, нужно уменьшить калорийность пищи на 500-600 ккал в сутки, т.е. из числа, полученного из формулы № 2, вычесть 500-600 ккал.

Пример:

Женщина, 35 лет, вес — 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

1. $0,0342 \times 100 \text{ кг} + 3,5377$

$6,9577 \times 240 = 1669,8 \sim 1670$

2. $1670 \times 1,5 = 2505 \text{ ккал}$

3. $2505 - 500 = 2005 \text{ ккал}$.

Для того чтобы женщине в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал.

Основной источник калорий — жиры, причем растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее «вредные». На долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров — до 10% и растительных — до 20%.

Углеводы — основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным сахарным диабетом. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Белки — это главный строительный материал для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15-20% суточного рациона.

Для тех пациентов, которые не хотят считать калории, можно предложить более легкий способ снизить потребление жиров. Следует произвести замену продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные.

Поскольку неправильное пищевое поведение и привычки у пациентов с ожирением формируются десятилетиями, менять их нужно постепенно, в течение длительного времени. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса 2-4 кг в месяц.

Самостоятельно больные ожирением не в состоянии справиться с такими задачами. Большая роль в помощи пациенту отводится лечащему врачу, однако и сам пациент должен занимать активную позицию, стремиться изменить образ жизни. Необходимо обучение больных, при этом очень важно установление партнерских отношений между врачом и пациентом. Для того чтобы заинтересовать пациента, врач должен помочь понять ему природу его заболевания и объяснить, какую опасность для здоровья и жизни оно представляет. Кроме того, пациент должен осознать, что качество и эффективность самоконтроля могут значительно снизить материальные затраты на лечение.

Для достижения успеха в работе с пациентами необходимо войти к ним в доверие и ни в коем случае не осуждать, так как больные очень часто страдают от чувства стыда, связанного с переизбытком. Пациенты должны быть уверены, что врач разделяет их веру в способность справиться с поставленной задачей.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен по крайней мере 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь день — время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью

врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как важную часть программы по снижению массы тела. Было показано, что повышение физической активности не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат.

Перед тем как начать занятия и выбрать вид физических упражнений, пациенту необходимо посоветоваться с врачом. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие больному и хорошо переноситься. Если по состоянию здоровья врач запрещает пациенту заниматься аэробикой и шейпингом, это не значит, что нельзя увеличить физическую активность. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность — это ходьба, причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Например, один час ходьбы сжигает 400 ккал, а бег трусцой 20-30 минут лишь 250-375 ккал. Физическая активность может заключаться в играх, прогулках, работе в саду или занятиях спортом, например, плаванием. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и, исходя из этого, рекомендовать ему тот или иной вид физической нагрузки.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес, поддержать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие:

1. ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ или

2. ИМТ $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа).

В настоящее время разрешено к применению два лекарственных препарата для лечения ожирения. Это препарат периферического действия — орлистат и центрального действия — сибутрамин.

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Сибутрамин является мощным ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина на уровне центральной нервной системы. Таким образом, он оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса — поступление и расход энергии. С одной стороны, это приводит к быстрому наступлению чувства насыщения, продлению чувства сытости и, таким образом, к снижению аппетита. С другой стороны, сибутрамин увеличивает расход энергии на термогенез, что также способствует снижению веса. Сибутрамин имеет дозозависимое действие. Значительный вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только можно, но и нужно использовать у больных АГ с ожирением, внесло исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). Опубликованные



результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии сибутрамином происходит не только снижение веса, но и АД (11). Чем выше был исходный уровень АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин. Анализ публикаций последних лет показывает, что сибутрамин все чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Препарат благоприятно влияет на проявления МС, обменные показатели у больных СД 2-го типа, массу миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и функцию эндотелия при ИБС.

Сибутрамин используется у пациентов с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя. Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть, но не могли длительно ограничивать себя в еде.

Орлистат применяется теми, кто предпочитает жирную пищу, т.к. при переедании углеводов он неэффективен.

Преимуществом сибутрамина является отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут снижать качество жизни и приверженность лечению.

Также необходимо учитывать тот факт, что многие больные с АГ и ожирением имеют сниженный фон настроения, склонны к депрессии. Учитывая механизм действия сибутрамина, близкий к антидепрессантам, можно ожидать повышения настроения и жизненного тонуса в целом у этой группы пациентов.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных сердечно-сосудистый риск [12, 13] (таблицы 4, 5).

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы).

Таблица 4.
Целевые уровни глюкозы крови, определяемой в венозной плазме

Организация	HbA1c%	Глюкоза натощак	Постпрандиальная глюкоза
IDF-Europe	≤6,5	≤6,0	≤7,5

IDF – International Diabetes Federation

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК БИГУАНИДЫ

Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса — метформин,

так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен.

Таблица 5. Показатели контроля углеводного обмена (критерии компенсации) согласно Национальным алгоритмам по оказанию помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., 2009 г.)

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c, %		<7,0	7,0-7,5	>7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг/дл)	Натощак / перед едой	<6,5 (<117)	6,5-7,5 (117-135)	>7,5 (>135)

При сахарном диабете легкого и среднетяжелого течения и высокой ожидаемой продолжительности жизни целевые значения гликемии могут быть более жесткими:

- Hb A1c ≤ 6,5%;
- глюкоза плазмы натощак ≤ 6,0 ммоль/л (108 мг/дл);
- глюкоза плазмы через 2 ч после еды ≤ 7,5 ммоль/л (135 мг/дл).

Метформин восстанавливает чувствительность гепатоцитов к инсулину и приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ. Благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы обусловлено гиполипидемическим и антиатерогенным действием метформина. Снижая концентрацию, окисление свободных жирных кислот (СЖК) (соответственно на 10-17% и 10-30%) и активизируя их реэстерификацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушений секреции инсулина у больных МС. В целом, нормализация концентрации СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформином ассоциируется с позитивными изменениями в липидном спектре: снижением концентрации триглицеридов на 10-20%, ХС ЛПНП — на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10-20% [31]. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа установили, что прием оригинального метформина снижал частоту развития СД 2-го типа на 31% по сравнению с плацебо [14].

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным

является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален — в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Лечение метформином начинают с 500-850 мг, принимаемых в ужин или на ночь. Поддерживающая дозировка по 500-850 мг 1-3 раза в день.

Лечение МС метформином в сочетании с нефармакологическими методами не только улучшает тканевую чувствительность к инсулину, но и положительно влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, замедляя развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Тиазолидиндионы — относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов.

PPAR-гамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании инсулинорезистентности, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма — тиазолидиндионы — повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахаропонижающими препаратами подтверждена многими численными клиническими исследованиями [15]. В отличие от других пероральных сахаропонижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается повышением риска гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические побочные эффекты: периферические отеки и повышение массы тела [16]. В связи с этим назначение тиазолидиндионов пациентам с сердечной недостаточностью должно быть крайне осторожным. К примеру, применение розиглитазона противопоказано при:

- любой степени сердечной недостаточности (от I до IV);
- в комбинации с инсулинотерапией;
- у больных с ИБС, получающих нитраты.

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ АКАРБОЗА

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постприандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза — представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД 2-го типа у больных с НТГ [17]. Главным итогом исследования STOP-NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД 2-го типа был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%. Результаты Российского исследования АПРЕЛЬ продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постприандиальную гипергликемию и АГ [18].

Механизм действия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасывания моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постприандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МС

Дислипидемия (ДЛП) является одним из основных признаков МС и факторов риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровня ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться значимого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске более 5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

СТАТИНЫ

Широкое применение статинов при лечении дислипидемии больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС и общую смертность у больных СД 2-го типа существенно больше, чем у больных без СД, что было продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось число сердечно-сосудистых событий: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием инсулинорезистентности.

Статины не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Кроме того, как показали результаты ряда российских исследований, статины, в частности розувастатин, способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину [19]. Розу-



вастатин значительно лучше, чем другие статины, влияет на антиатерогенные фракции липопротеидов — в значительно большей степени повышает уровень ХС ЛПВП. В исследовании COMETS было продемонстрировано, что в эквивалентных дозах розувастатин эффективнее, чем аторвастатин снижает ХС ЛПНП и при этом повышает ХС ЛПВП, нормализуя липидный профиль у пациентов с метаболическим синдромом. За 6 недель терапии розувастатином в дозе 10 мг достоверно лучше снижался ХС ЛПНП в сравнении с аторвастатином 10 мг: на 41,7% и 35,7% ($p < 0,001$) соответственно. При более длительном применении в течение 12 недель розувастатин 20 мг также показал достоверно более выраженное снижение ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином 20 мг: на 48,9% и 42,5% ($p < 0,001$) соответственно [32].

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5-1,5% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снизятся до нормальных значений лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1-0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложнением при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

ФИБРАТЫ

Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание общего холестерина на 20-25%, ТГ на 40-50% и повышает ХС ЛПВП на 10-15%, что значительно снижает риск инфарктов, инсультов и смерти, связанной с ИБС [20]. В частности, фенофибрат повышает уровень ХС ЛПВП на 20%, снижает уровень ТГ на 44%, фракцию липопротеидов очень низкой плотности на 51%, уменьшая индекс атерогенности плазмы [21]. В самом крупном плацебо контролируемом исследовании с фибратами FIELD (9795 больных с сахарным диабетом 2-го типа) с использованием фенофибрата в течение 5 лет [22] было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с дислипидемией и на 19% в общей популяции; снижение количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%), а также и микрососудистых осложнений. В этом исследовании впервые были показаны положительные эффекты терапии фенофибратом на микроциркуляцию. При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии — на 30%, микроальбуминурии — на 15%, случаев пролиферативной ретинопатии — на 30%, макулопатии — сетчатки на 31%, частоты прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии — на 79%, а также частоты возникновения новых случаев ретинопатии.

Фибраты хорошо переносятся, однако в 5-10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как прави-

ло, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни. В исследовании FIELD количество нежелательных событий при приеме фенофибрата не отличалось от таковых в группе плацебо.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут. при частом контроле глюкозы крови.

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с МС, так как могут вызывать нежелательное повышение ТГ у таких пациентов.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

АГ при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев его патогенеза. Согласно «Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ», разработанными экспертами ВНОК (2008 г.) целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт. ст., у больных высокого и очень высокого риска, к которым относятся больные с МС и СД — не выше 130/80 мм рт. ст.

Особенности патогенеза АГ при МС определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или отдельных их представителей.

МОЧЕГОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гипертония, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные препараты являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, несомненные преимущества этих антигипертензивных препаратов уравниваются такими нежелательными побочными эффектами при их назначении, как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обмена, снижение потенции.

Согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, ухудшении толерантности к глюкозе, появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг в сутки. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе выявляется, в среднем, после 5 лет непрерывного приема тиазидных моче-



гонных препаратов, а у больных старше 65 лет — в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД — через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен могут оказывать и негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего ХС и ТГ.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено и к настоящему времени нет убедительных сведений об их неблагоприятном метаболическом действии. Однако применение данного класса мочегонных препаратов ограничено для применения у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Тиазидоподобный диуретик хлорталидон, как было показано в ряде исследований, может вызывать нарушение толерантности к глюкозе и развитие некетонемической гиперосмолярной комы у больных СД и без него.

В российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [23]. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида модифицируемого высвобождения при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известными из литературных источников выраженными кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена.

Эффективная концентрация индапамида модифицируемого высвобождения 1,5 мг сохраняется 24 ч. и обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект на протяжении суток при приеме 1 таблетки в день.

Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ингибиторами АПФ и БРА.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности СНС диктует необходимость применения β -блокаторов в лечении АГ у данной категории пациентов.

Неселективные β -блокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные β_1 -блокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблагоотворно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы приводят к повышенной атерогенности.

В последние годы были созданы высокоселективные β_1 -блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролол суцинат в форме замедленного действия и некоторые другие препараты.

В целом ряде плацебо контролируемых исследований было установлено, что высокоселективный β -адреноблокатор оригинальный бисопролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний глюкозы плазмы, повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и глюкозурии. Не было выявлено ни одного случая гипогликемии. Содержание холестерина и триглицеридов также существенно не меняется на фоне приема бисопролола. Терапия бисопрололом одинаково эффективна у молодых и пожилых пациентов. Результаты этих исследований с уверенностью позволяют сделать вывод, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена любого возраста.

В двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании MERIT-HF 985 из 3991 пациентов с ХСН II-IV ФК (NYHA) и фракцией выброса левого желудочка менее 40% имели СД. Метопролол суцинат хорошо переносился и снижал риск госпитализаций у пациентов с СД больше, чем у больных без СД, на 37% ($p=0,026$) против 35% ($p=0,002$). Побочные эффекты чаще встречались в группе плацебо, чем в группе метопролола сукцината. Кроме того, ряд исследований с применением клэмп-теста продемонстрировал отсутствие влияния метопролола сукцината на чувствительность к инсулину у больных с СД. Также не было выявлено существенного изменения показателей липидного обмена, что подтверждает безопасность применения метопролола сукцината у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена [33].

Особое место среди препаратов с β -блокирующим действием занимают препараты с вазодилатирующим эффектом. Важной особенностью небиволола является не только исключительно высокая β_1 -селективность, но и влияние на продукцию оксида азота — одного из основных эндогенных вазодилаторов, выработка которого снижена у этой категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению ОПСС и, таким образом, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обмена в виде достоверного снижения глюкозы, ОХС и ТГ, что было продемонстрировано многочисленных зарубежных и российских исследованиях с участием более чем 9 тысяч пациентов. В плацебо контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2-го типа в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо [24]. Кроме того, небиволол обладает пролонгированным 24-часовым действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р — 90% при однократном приеме. Его назначение не требует титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Карведилол, в отличие от β_1 -селективных блокаторов, помимо β_1 -адренорецепторов, блокирует также β_2 - и α -адренорецепторы. Эффекты комбинированной бета- и альфа-блокады проявляются в снижении общего и периферического сосудистого сопротивления. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для бета-блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью α_1 -блокады.



БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для лечения АГ у больных с МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) и дигидропиридиновые, не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла. С гипотензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследований подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность БКК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL, HOT продемонстрировано положительное влияние БКК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев сахарного диабета при терапии БКК. В исследовании INSIGHT многолетняя терапия БКК снизила риск развития СД и подагры. БКК обладают способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка (ТОНМС), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом ИАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмены. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Механизм антигипертензивного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА) заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II первого типа. Считается, что именно такое воздействие на РААС позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной блокады этой системы.

Одно из отличий БРА от ингибиторов АПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининговую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

Так как действие данного класса препаратов связано с подавлением активности РААС, также как и у ингибиторов АПФ, показания и противопоказания к их назначению одинаковы.

БРА обладают выраженным нефропротективным эффектом. У больных СД 2-го типа БРА улучшают функцию почек, снижая протеинурию и улучшая почечную гемодинамику. В отношении липидного обмена БРА нейтральны.

Некоторые липофильные БРА обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR-гамма рецепторам. Самой высокой активностью взаимодействия с PPAR-гамма рецепторами обладает телмисартан, в результате чего достоверно повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшаются показатели углеводного и липидного обмена, а также снижается масса тела. Кроме того, крупное многоцентровое исследование ONTARGET показало, что телмисартан так же эффективен по всем параметрам и степени снижения сердечно-сосудистого риска, как ИАПФ, но лучше переносится.

В исследовании ALPIN назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией бета-блокатором атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению МС и СД. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HIJ-CREATE,

с участием 2049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным инфарктом миокарда (38,0%) слепым методом оценивали конечные точки, включающие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший сахарный диабет. В группе кандесартана частота возникновения впервые возникшего сахарного диабета была ниже на 63% ($p=0,027$) по сравнению с группой, получающей стандартную терапию.

В исследованиях LIFE, VALUE, CHARM и других назначение БРА достоверно уменьшало риск развития СД 2-типа.

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только ИАПФ. В многоцентровом исследовании ALMA3 у больных с МС и СД, получавших монотерапию моксонидином, наряду с достаточным гипотензивным эффектом, значимо повышалась чувствительность периферических тканей к инсулину. Причем, эти результаты были сопоставимы с эффектом сахаропонижающего препарата метформина. Повышение чувствительности к инсулину сопровождалось уменьшением гиперинсулинемии и гипергликемии как натощак, так и постпрандиального уровня. Вследствие этих изменений отмечалось снижение массы тела. Аналогичные результаты в отношении снижения веса и лептина были получены в исследовании CAMUS, в котором принимало участие более 4 000 пациентов с МС и СД. Моксонидин можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, включая сердечные гликозиды, иные антигипертензивные средства (например, диуретики), сахаропонижающие препараты, принимаемые перорально. В исследовании, проводившемся с использованием препаратов, представляющих каждую из указанных выше групп (дигоксин, гидрохлортиазид, глибенкламид), не выявлено значительного фармакокинетического взаимодействия с моксонидином.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Альфа-адреноблокаторы имеют целый ряд преимуществ для лечения АГ у больных с МС. Они обладают способностью снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение альфа-адреноблокаторов может вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом бета-адреноблокаторов.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МС ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МС

Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную антигипертензивную терапию сразу после установления повышенного АД являются пациенты с МС и СД 2-го типа. Известно, что течение АГ у этого контингента больных отличается большой «рефрактерностью» к проводимой антигипертензивной терапией и более ранним поражением органов-мишеней, и назначение только одного антигипертензивного средства у этих пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Таким образом, рациональная комбинированная терапия позволяет достигать хорошего гипотензивного эффекта, который сочетается с отличной переносимостью и абсолютной безопасностью лечения.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С МС:



- ингибитор АПФ + БКК;
- ингибитор АПФ + АИР;
- ингибитор АПФ + диуретик;
- БРА + БКК;
- БРА + диуретик;
- β - + α -блокаторы.
- БКК дигидропиридинового ряда + β -блокатор.

Результаты многоцентрового проспективного рандомизированного открытого со слепыми конечными точками исследования STAR продемонстрировали способность фиксированной комбинации, включающей в себя ИАПФ — трандолаприл и недигидропиридиновый БКК — верапамил (тарка), уменьшать показатели гипергликемии, гликированного гемоглобина и гиперинсулинемии. Продолжение исследования STAR — STAR-LET показало возможность обратного развития СД 2-го типа и нарушений углеводного обмена, развившихся в результате приема тиазидных диуретиков, после замены на благоприятную в метаболическом отношении комбинацию антигипертензивных препаратов — тарка.

Однако имеется достаточно сведений о возможности некоторых ИАПФ нивелировать негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков.

В настоящее время неоспоримым фактом является успешное применение комбинированной терапии ингибиторами АПФ и диуретиками, которая признана рациональной в комплексной терапии больных артериальной гипертензией. В международном многоцентровом исследовании КЛИП АККОРД изучалась эффективность оригинальной фиксированной комбинации эналаприла в дозе 20 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг (ко-ренитека) у более чем 6 тысяч больных с АГ высокого риска. В группе больных СД, которых насчитывалось более 1 тысячи, отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак наряду с хорошим гипотензивным эффектом.

Кроме того, пациентам с АГ и наличием метаболических нарушений, по возможности, следует избегать комбинации β -блокатора и диуретика, т.к. оба препарата, входящие в нее, неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

У пациентов с МС снижается активность фи-бринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора такнового активатора плазминогена 1 (ИАП-1). Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, гипертриглицеридемия, ФНО- α и трансформирующий фактор роста- β , вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с МС. Согласно Рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008г), пациентам с МС и контролируемой АГ необходимо назначать аспирин в низких дозах 75-100 мг.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА ОБСТРУКТИВНОГО ХАРАКТЕРА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ во время сна — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Диагноз СОАС должен быть поставлен, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час.

Апноэ — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом на 4% или более.

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) — частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс > 40.

Десатурация — падение насыщения крови кислородом (SaO_2). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАС. Апноэ считают тяжелым при десатурации менее 80%.

Реакция активации — неполное пробуждение структур головного мозга в конце приступа апноэ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность СОАС у мужчин в зависимости от возраста составляет от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин соответственно от 4% до 4,4%. Если распространенность СОАС в общей популяции варьирует в пределах 0,3-1,1%, то среди мужчин старше 60 лет она достигает 15 и даже 73%, тогда как у женщин этот показатель значительно ниже. Распространенность СОАС у больных с АГ составляет 26-40% против 1-12% в контрольной группе. Установлено, что так называемая естественная внезапная смерть пожилых людей, наступающая во время сна, нередко обусловлена проявлениями СОАС [25].

ЭТИОЛОГИЯ

К факторам риска СОАС, по данным большинства исследователей, относятся:

1. Пол (мужчины, по данным разных авторов, болеют в 2-6 раз чаще, чем женщины).
 2. Возраст (с возрастом, по данным всех исследователей, частота выявления СОАС повышается).
 3. Ожирение, в особенности увеличение толщины жирового слоя на шее; абдоминальное ожирение: отношение окружности бедер к окружности талии более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин. ИМТ — один из основных ФР, которые могут быть изменены. Поскольку изменение ИМТ на единицу повышает риск СОАС в четыре раза, лечение СОАС направлено прежде всего на снижение ИМТ.
 4. Период постменопаузы.
 5. Курение и употребление алкоголя.
 6. Принадлежность к негроидной расе.
 7. Аномалии челюстей, разрастание лимфоидной ткани в области шеи, включая аденоиднозильярную гипертрофию.
 8. Наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19 p. Доказана прямая сильная корреляция между ИМТ и дефектом хромосомы 2p.
 9. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов и (или) барбитуратов.
 10. Неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса (инсульты, миопатии, миодистрофии) и нарушению ответа хеморецепторов на гипоксию.
 11. Акромегалия (вероятность увеличения верхней челюсти и языка); гипотиреоз (вероятность микседематозной инфильтрации стенок верхних дыхательных путей).
 12. Сахарный диабет обоих типов (СОАС при 1-м типе связывают с диабетической нейропатией, а при 2-м — с ожирением).
 13. Хронические обструктивные заболевания легких.
- В 67% случаев СОАС обусловлен в основном ожирением, а 25-30% — сопутствующей патологией верхних дыхательных путей. Установлено, что у мужчин с хронической сердечной недостаточностью основной ФР — ИМТ > 35, а у женщин — возраст старше 60 лет.



ДИАГНОСТИКА

1) *Опрос/Анкетирование.* Применение опросника [26], который состоит из 7 вопросов:

- указания на остановки дыхания во сне (например, со стороны родственников);
- громкий прерывистый храп;
- учащенное ночное мочеиспускание;
- длительное нарушение ночного сна (более 6 месяцев);
- повышенная дневная сонливость;
- избыточный вес или ожирение;
- артериальная гипертензия (особенно ночная или утренняя).

Дополнительно учитываются антропометрические данные: возраст, рост, вес, ИМТ.

Несколько менее характерны жалобы на ночные приступы удушья, ночные поты, головную боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель.

Исследование ЛОР-органов: оценка наличия искривления носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин, хронического полипозного синусита, гипертрофии небных, трубных, глоточных миндалин и язычной миндалины, врожденной узости просвета глотки, кист полости рта и носоглотки, гиперплазии тканей мягкого неба, пороков развития костей лицевого скелета, отечного ларингита, паралича голосовых связок, папилломатоза гортани, добро- и злокачественных новообразований.

Исследование ЛОР-органов обычно дополняется эндоскопией полости носа, глотки и гортани с помощью гибкого фиброоптического эндоскопа.

Внимание врача должны привлекать миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреозидизм, которые также могут быть этиологическими факторами СОАС.

Тенденцию к коллапсу дыхательных путей во сне выявляют с помощью пробы Мюллера. Для этого предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят, придавая больному различные положения и вводя эндоскоп на разную глубину.

2) Пульсоксиметрия.

Пульсоксиметрия — неинвазивный метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (SpO_2). Количественная оценка частоты десатураций в час (индекс десатураций) позволяет косвенно судить о частоте эпизодов апноэ/гипопноэ в час (индекс апноэ/гипопноэ). Применение пульсоксиметрии для диагностики расстройств дыхания во сне, с одной стороны, обладает высокой эффективностью, а с другой — экономической целесообразностью. Учитывая простоту использования и легкость применения, пульсоксиметрия может быть рекомендована к применению как в профильных диспансерах в амбулаторной практике, так и в стационарах в качестве скринингового метода.

3) Кардиореспираторное мониторирование.

Кардиореспираторное мониторирование проводится в течение всего периода сна, включает регистрацию следующих параметров:

- 1) электрокардиограмма;
 - 2) движения нижних конечностей;
 - 3) храп;
 - 4) носо-ротовой поток воздуха;
 - 5) дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки;
 - 6) положение тела;
 - 7) степень насыщения крови кислородом;
 - 8) электромиограммы передних большеберцовых мышц.
- Исследование проводится без учета стадий и особенностей сна. Для уточнения времени сна и бодрствования может помочь видеонаблюдение.

4) Полисомнографическое исследование.

ПСГ представляет собой продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию вышеперечисленных параметров в кардиореспираторном мониторинге с добавлением: электроэнцефалограммы; электроокулограммы, подбородочной миограммы; Анализ ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые неполные циклические пробуждения (реакция активации), обусловленные нарушениями дыхания. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки дает возможность дифференцировать СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении усилий дыхательной мускулатуры) от других нарушений дыхания во время сна. Один из показателей тяжести апноэ — степень снижения насыщения крови кислородом — сатурация SpO_2 . Следует отметить, что степень десатурации может быть независимым от ИАГ проявлением тяжести СОАС. ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда, нарушения проводимости и ритма сердца, и их связь с апноэ.

Критерием степени тяжести СОАС служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна.

Американская академия медицины сна (AASM) предложила в 1999 г. критерии диагноза СОАС, основанные на данных опроса больного и его родственников, анамнеза и результатах полисомнографии [27]. Согласно этим критериям диагноз СОАС должен быть поставлен при сочетании третьего из перечисленных ниже признаков с одним из двух первых.

1. Избыточная сонливость, которую не удается объяснить другими причинами.
2. Наличие хотя бы двух из перечисленных ниже симптомов, если их также не удается объяснить другими причинами:
 - а) удушье во время сна;
 - б) частые пробуждения;
 - в) сон, не приносящий восстановления сил;
 - г) постоянное чувство усталости в дневное время;
 - д) нарушение концентрации внимания.
3. ИАГ > 5 по данным полисомнографии.

Приводимые ниже европейские критерии во многом отличаются от критериев AASM:

1. Жалобы на дневную сонливость.
2. Частые приступы апноэ и гипопноэ во время сна.
3. Сочетающиеся симптомы: а) громкий храп; б) головная боль по утрам; в) сухость во рту при пробуждении; г) у детей — западение грудной клетки во время сна.
4. Выявление при полисомнографии более пяти эпизодов обструктивного апноэ при длительности каждого эпизода более 10 с в сочетании с одним из следующих признаков: а) частые кратковременные неполные пробуждения при выходе из приступа апноэ; б) значительные изменения ЧСС; в) наличие периодов десатурации крови; г) время засыпания после эпизода апноэ меньше 10 мин.
5. Сочетание с другими патологическими состояниями, например с гипертрофией миндалин и т. п.
6. Сочетание с другими нарушениями сна. Диагноз СОАС ставят при сочетании как минимум трех признаков (таблица 6).

Различают также острый СОАС (продолжительность до двух недель), подострый (две недели — шесть месяцев) и хронический (более шести месяцев). Причинами острого СОАС могут служить острое нарушение мозгового кровообращения и острая сердечная недостаточность.

Таблица 6.
Классификация тяжести СОАС на основе индекса апноэ-гипопноэ

Тяжесть СОАС	Индекс (количество эпизодов в час)	
	Апноэ	Гипопноэ
Легкая форма	5-9	10-19
Умеренно тяжелая форма	10-19	20-39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ПРИ СОАС

Нарушения дыхания во время сна могут развиваться в рамках метаболического синдрома и быть его осложнением, с одной стороны, с другой стороны сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как ГИ, ИР, НТГ, дислипидемия и способствовать развитию МС.

Диагноз: Ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия II степени, риск 2 (умеренный).

Диагноз: Гипертоническая болезнь 3-й стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ средней степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе.

При формулировке развернутого клинического диагноза необходимо указать:

- общую оценку тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая) на основании частоты нарушений дыхания (количества апноэ/гипопноэ в час); тяжести сопутствующей гипоксии; наличия патологических изменений на ЭКГ и их связи с нарушениями дыхания; нарушения макро- и микроструктуры сна, обусловленного нарушениями дыхания.

● возможные причины (носовая обструкция, ретрогнатия, ожирение, гипотиреоз и т.д.);

● осложнения (преходящие блокады сердца, артериальная гипертензия и т.д.).

ЛЕЧЕНИЕ

Объем лечебных мероприятий определяется в зависимости от выраженности СОАС. Рекомендации общего характера:

1. *Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна.* Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое небо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилегая к задней стенке глотки. Усиление храпа и учащение приступов апноэ в положении на спине можно выявить в беседе с родственниками больного или по данным полисомнографии.

Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине — пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. Правда, в первые недели больной, ложась на спину, просыпается, зато примерно через месяц у него вырабатывается стойкая привычка спать, лежа на боку. Западению языка препятствует и приподнятое положение головы. Чтобы создать такое положение, если нет возможности использовать функциональную кровать, под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10-15 см.

2. *Борьба с ожирением.* Установлено, что у больных с ожирением и синдромом СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к снижению ИАГ во время сна на 50% и улучшает количественные показатели качества сна в 2,5 раза.

3. *Исключение лекарственных средств, способных вызывать миорелаксацию.* К ним веществам относятся в первую очередь снотворные средства и транквилизаторы. Миорелаксацию вызывает и алкоголь. Если больной не может отказаться от его приема, он во всяком случае не должен употреблять алкоголь в течение нескольких часов до отхода к ночному сну.

4. *Отказ от курения.* Почти у всех курильщиков наблюдается развитие хронического фарингита и ларинготрахеита, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей. Положение осложняется наличием у многих курильщиков обструктивных заболеваний легких.

5. *Обеспечение свободного носового дыхания.* Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно, прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Поэтому для обеспечения свободного носового дыхания обычно используют механические приспособления. Наиболее проверенное и эффективное из подобных приспособлений — нозовент (Nozovent), эластичная пластинка, закрепляемая на внутренних поверхностях ноздрей и расширяющая их. Применение подобных приспособлений у больных с органическими заболеваниями полости носа неэффективно и таким больным показано хирургическое лечение.

Оксигенотерапия иногда дает хороший эффект, но у больных с гиперкапнией может привести к противоположному результату.

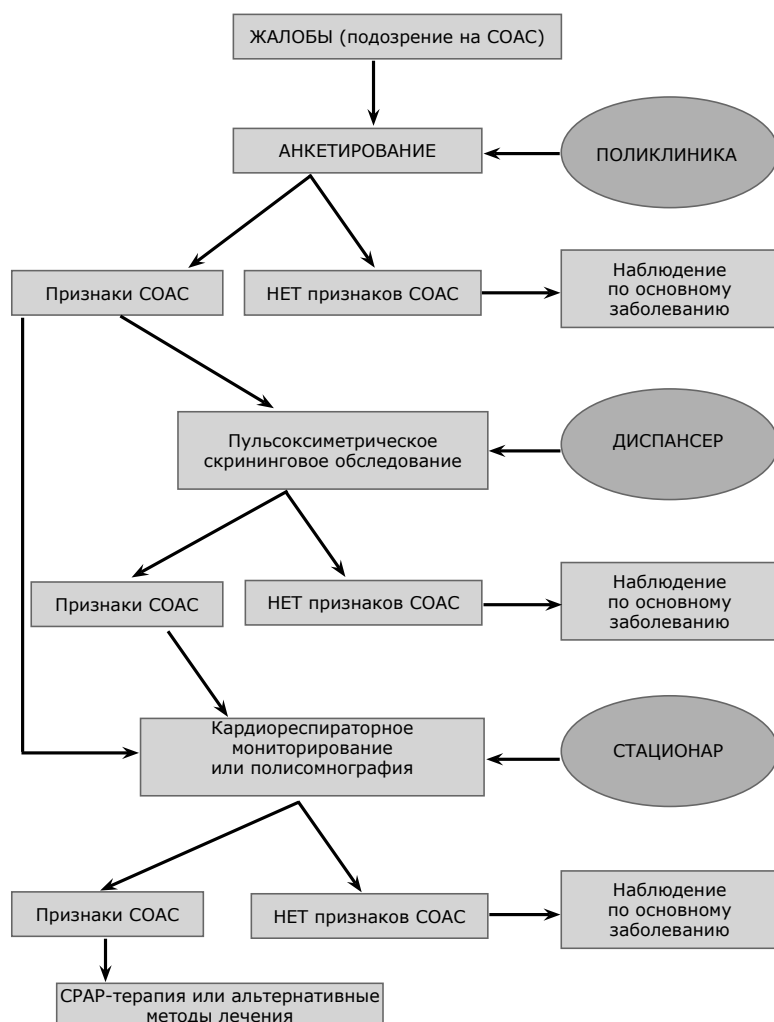
Хирургическое лечение показано больным, у которых «привычный» храп или СОАС обусловлены анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего неба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т.п. В случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к дополнительным методам исследования (МРТ и КТ). Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение ИАГ по меньшей мере на 50%. Однако эффект операций далеко не всегда оказывается стойким. Наиболее частое раннее осложнение хирургического лечения — отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности с характерной для больных с СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. Наиболее грозное позднее осложнение — развитие спаечного стеноза носоглотки. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу «привычного» храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

Основной метод лечения больных с СОАС — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях. Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующих их спаданию.

На английском языке метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т. е. постоянное положительное давление в дыхательных путях).

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,5-20 мм вод. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и кондиционирование воздуха и точную установку его давления. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается по-

СХЕМА ПОЭТАПНОГО СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОАС



степенным (в течение 10-45 минут) повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически (APAP). Однако существенных преимуществ этих модификаций перед стандартными аппаратами обнаружить не удалось.

CPAP-терапия высокоэффективна у больных с СОАС любой степени тяжести. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития осложнений и летальность у больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно снижается. Уже в первую ночь устранения обструкции верхних дыхательных путей практически у всех больных нормализуется или приближается к нормальным значениям уровень АД.

В отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий был разработан и предложен алгоритм поэтапного обследования, который поможет врачам увеличить выявляемость нарушений дыхания во время сна и обеспечить большее количество больных патогенетической терапией.

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Повышение риска развития МС у женщин в постменопаузе среди прочих факторов обусловлено и снижением эстрогенпродуцирующей функции яичников. Эстрогенный дефицит реализует свое негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых следует особо отметить эндотелиальную дисфункцию и нарушения метаболизма. Этот дополнительный вклад недостаточности женских половых гормонов в патогенез МС настолько весом, что позволяет обосновать концепцию «менопаузального метаболического синдрома», акцентирующую необходимость рассматривать проявления МС у женщин в постменопаузе в контексте гормонального статуса.

В период между 50 и 59 годами у 60% женщин в популяции отмечается увеличение МТ на 2,5-5 кг и более. Одновременно осуществляется постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависящему от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в совокупности со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения.

Смещение баланса половых стероидов влияет на метаболизм не только опосредованно, через развитие абдоминального ожирения, но и путем непосредственного воздействия на жировой обмен, в результате формируются характерные изменения липидного спектра (повышение ЛНП, снижение ЛВП), увеличивающие риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В условиях эстрогенного дефицита нарушаются функции эндотелия, что характеризуется повышением содержания ЭТ-1 и тромбоксана-A2, и снижением синтеза NO и уровня проста-циклина. Таким образом, эстрогенный дефицит становится одним из факторов повышения АД, и эта тенденция четко прослеживается в постменопаузе, когда АД у женщин превышает показатели мужчин того же возраста.

Значимость эстрогенного дефицита в формировании менопаузального метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений закономерно ставит вопрос о возможности их профилактики с помощью препаратов, содержащих аналоги эндогенного эстрадиола.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в настоящее время назначается при наличии вазомоторной симптоматики климактерического синдрома, урогенитальных расстройствах и высоком риске остеопороза у женщин перимено- и постменопаузального возраста.

Для получения благоприятного эффекта на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему время начала ЗГТ является критичным фактором, поскольку эстрогены обладают, в основном, профилактическим воздействием. Зависимость рисков от времени начала терапии позволило обозначить «окно терапевтических возможностей», в пределах которого первичное назначение ЗГТ целесообразно: это возраст от 45 до 60 лет при условии своевременной менопаузы. Ранняя (до

Таблица 7.
Процентильное распределение окружности талии (см)
у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет

Возраст, Годы	М а л ь ч и к и					Д е в о ч к и				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54,0	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	51,85	51,8	55,0	58,8	64,0
7	51,9	56,2	57,5	61,7	57,56	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71,0	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67,0	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68,0	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70,0	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67,0	72,0	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88,0	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	72,07	72,0	77,7	86,4	98,4

нация успешно сочетается с антигипертензивными средствами различных классов, такими как ИАПФ, БРА, диуретиками и позволяет получать дополнительный эффект. Кроме того, этот препарат способствует снижению веса до 1,5 кг уже в течение первого года терапии благодаря конкурентному ингибированию минералокортикоидных рецепторов жировой ткани. Использование ЗГТ с ДРСП предоставляет дополнительные возможности для предупреждения АГ, ожирения и других компонентов МС [30], что позволяет рассматривать эту фиксированную комбинацию как средство первого выбора из препаратов ЗГТ в лечении менопаузальных расстройств у женщин с МС и повышенным риском ССО.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В настоящее время во многих исследованиях было продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков ассоциированы с повышенным риском развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистым риском в последующей жизни. В связи с этим раннее выявление и профилактика метаболического синдрома у детей и подростков является важной задачей здравоохранения.

В 2007 году Международной диабетической федерацией (IDF) приняты новые критерии абдоминального ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков. Эти критерии различаются в зависимости от возраста [31].

Абдоминальное ожирение диагностируется у детей и подростков в возрасте 6-15 лет в том случае, если ОТ $\geq$ 90-го процентиля значений процентильного распределения окружности талии (таблица 7). У подростков 16 лет и старше

абдоминальное ожирение устанавливается согласно критериям для взрослых.

В возрастной группе 6-9 лет диагноз метаболического синдрома не устанавливается, но если у пациента имеется абдоминальное ожирение в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по метаболическому синдрому, сахарному диабету 2-го типа, ССЗ, включая АГ и/или ожирение, то необходимо проводить и другие исследования для последующего наблюдения за пациентами.

В возрасте 10-15 лет диагноз метаболического синдрома устанавливается, если помимо абдоминального ожирения у пациента имеется 2 из следующих критериев: ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л, ЛВП $<$ 1,03 ммоль/л, АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст., глюкоза натощак $>$ 5,6 ммоль/л (или наличие СД 2-го типа).

В возрасте 16 лет и старше диагноз метаболического синдрома устанавливается с использованием критериев для взрослых.

Профилактика и лечение метаболического синдрома у детей и подростков проводится в основном с использованием немедикаментозных мероприятий. Фармакотерапия применя-

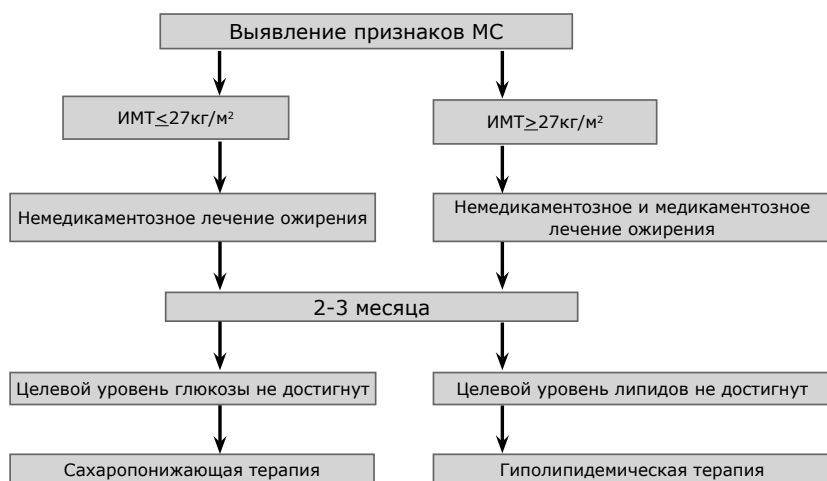
45 лет) или преждевременная (до 40 лет) менопауза является независимым показанием для назначения ЗГТ.

Решение о начале или продолжении ЗГТ принимается врачом совместно с пациенткой. Помимо наличия показаний для ЗГТ необходимо оценить факторы риска ССЗ; каждая женщина в зависимости от полученных результатов должна быть отнесена к одной из следующих категорий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент [28].

Принимая во внимание высокую частоту АГ и ее значимость в качестве важнейшего компонента МС, в качестве ЗГТ у женщин в постменопаузе особенно показана комбинация эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик). Дроспиренон (ДРСП) — прогестаген, обладающий выраженной антиминералокортикоидной активностью, а также умеренным антиандрогенным влиянием. При использовании комбинации эстрадиола с дроспиреноном отмечено клинически значимое снижение АД у пациенток с АГ I и II стадиями, при отсутствии влияния на уровень АД у женщин с нормальными его показателями [29]. Эта фиксированная комби-



ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МС БЕЗ АГ



ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МС И АГ



ется только теми препаратами, безопасность использования которых установлена у детей и подростков.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МС

Учитывая все вышеописанное можно предложить следующую схему лечения больных с МС. Выбор тактики ведения

больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК (2008) по профилактике, диагностике и лечению АГ для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-«мишеней» (таблицы 8, 9). В Рекомендациях по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2007), а также в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК 2008) по АГ МС внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска наряду с СД. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск оценивается как высокий или очень высокий.

С ВЫСОКОЙ И ОЧЕНЬ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний медикаментозное лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений. Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

В случаях, когда риск оценивается как высокий или очень высокий, необходимо незамедлительное назначение комбинации

антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на устранение таких симптомов как абдоминальное ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, которые являются и самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с МС, выраженной ДЛП и при наличии показаний необходимо присоединение гиполипидемической терапии наряду с гипотензивной терапией.

Таблица 8.

Таблица-схема. Стратификация риска у больных АГ

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт. ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ I ст. 140-159/90-99	АГ II ст. 160-179/100-109	АГ III ст. > 180/110
НетФР	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 ФР	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

ФР – фактор риска, АКС – ассоциированные клинические состояния, ПОМ – поражения органов-мишеней



Таблица 9.
Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
• Величина САД и ДАД • величина пульсового АД (у пожилых) • возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет) • курение • дислипидемия: ОХС >5.0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛНП >3.0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛВП <1.0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1.2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ >1.7 ммоль/л (150 мг/дл) • глюкоза плазмы натощак 5.6-6.9 ммоль/л (102-125 мг/дл) • НТГ • семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <65 лет) • АО (ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин) при отсутствии МС *	ГЛЖ • ЭКГ: признак Соколова-Лайона >38мм; Корнелльское произведение >2440 мм х мс • ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин Сосуды • УЗ признаки утолщения стенки артерии (ТИМ >0.9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов • скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >12 м/с • лодыжечно/плечевой индекс <0.9 Почки • небольшое повышение сывороточного креатинина: 115-133 ммоль/л (1.3-1.5 мг/дл) для мужчин или 107-124 ммоль/л (1.2-1.4 мг/дл) для женщин • низкая СКФ <60 мл/мин./1.73м² (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта) • МАУ 30-300 мг/сут. • отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин
СД	АКС
• глюкоза плазмы натощак ≥ 7.0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75 г глюкозы >11.0 ммоль/л (198 мг/дл) МС Основной критерий – АО (ОТ>94 см для мужчин и > 80 см для женщин) Дополнительные критерии: АГ, дислипидемия, гипергликемия натощак глюкоза плазмы натощак ≥ 6.1 ммоль/л, НТГ – глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≥ 7.8 и ≤ 11.1 ммоль/л • Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома	ЦВБ: • ишемический МИ • геморрагический МИ • ТИА Заболевания сердца • ИМ • стенокардия • коронарная реваскуляризация • ХСН Заболевания почек • диабетическая нефропатия • почечная недостаточность: сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин Заболевания периферических артерий • расслаивающая аневризма аорты • симптомное поражение периферических артерий Гипертоническая ретинопатия • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва

*при диагностике МС используются другие критерии, указанные в данной таблице в подразделе «МС».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование предложенных алгоритмов лечения больных МС позволит оптимизировать их лечение. Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена. Грамотно подобранная гипотензивная терапия помимо основного действия нередко

улучшает показатели углеводного, липидного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения.

Разработанный и предложенный алгоритм и критерии диагностики МС с учетом уровня учреждений системы здравоохранения России позволят повысить выявляемость МС у населения, что в свою очередь при своевременной и адекватно подобранной терапии приведет к значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, СД 2-го типа и улучшению качества жизни у больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Treviso F.Q., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-47. OS.
2. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpussalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716. OS.
3. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., Jain AK, Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-867. OS.
4. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Golden S.H., Folsom A.R., Chambless L.E. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013-2018. OS.
5. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010. OS.
6. Mule G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Volpe V., Piazza G., Mongiovi R., Mezzatesta G., Andronico G., Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503-513. OS.
7. Schilacci G., Pirro M., Vaudo G., Mannarino M.R., Savarese G., Pucci G., Franklin S.S., Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978-1982. OS.
8. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Valerio C., Catini E., Sala C., Sampieri L., Magrini F., Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hyper-tens* 2005; 23: 875-882. OS.
9. Kavamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232-1238. OS.
10. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Valerio C., Catini E., Sala C., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589-1595. OS.
11. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(Suppl L): L44-8.
12. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet.* 1999; 354: 617-621.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995; 44: 1249-1258.
14. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
15. Raskin P., Rendell M., Riddle M.C. et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-32.
16. Barnett A.H. Insulin-sensitizing agents-thiazolidinediones (glitazones). *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (Suppl. 1): S31-9.
17. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
18. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Первые результаты российской программы «Апрель» (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией)/ Ожирение и метаболизм, 2005; – N1 (3). – С 13-21.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Флегонтова Н.В., Сергиенко В.Б. Новый представитель класса статинов – крестор: возможности в лечении больных с метаболическим синдромом / Системные гипертензии 2006; 7 (1): – С. 31-35.
20. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
21. Feher M.D., Caslake M., Foxon J. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 395-399.
22. FIELD Study Investigators. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849-61.
23. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома / Consilium medicum 2006; 8 (5): 46-50.
24. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.
25. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*, 1980; 3 (3-4): 221-224.
26. Stradling J.R., Crosby J.H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90
27. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
28. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в перименопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Consilium medicum* 2008; 10(6): 5-18.
29. White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 β -E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1-8.
30. Carpio M., Zennaro M.-C., Frve B., Mammi C., Fabbri A. и Rosano G.. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11: 258-264.
31. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., T. et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(5): 299-306.
32. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. // *Diabetes Metab.* 2003; 29: 6S71-6.
33. Anton F.H. Stalenhoef, Christie M. Ballantyne, Cinzia Sarti et al A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study *European Heart Journal* (2005) 26, 2664-2672.
34. Prakash C. Deedwania, Thomas D. Giles, Michael Klibaner et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experience from MERIT-HF *American Heart Journal* 2005 vol. 149. N 1: 159-167.