

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИЛДРОНАТА В ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

УДК 616.12—008.3—008.9:615.22

Поступила 8.02.2011 г.



**С.К. Кононов**, врач-кардиолог Городского аритмологического центра<sup>1</sup>;  
**О.В. Соловьев**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии<sup>2</sup>; главный врач<sup>1</sup>;  
**Е.Л. Онучина**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии<sup>2</sup>;  
**О.В. Мочалова**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии<sup>2</sup>;  
**Н.В. Соловьева**, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии<sup>2</sup>;  
**Е.Г. Павлов**, к.м.н., зав. кардиологическим отделением Городского кардиологического центра<sup>1</sup>;  
**Р.Э. Жижов**, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кировская городская клиническая больница №1, Киров;<sup>2</sup>Кировская государственная медицинская академия, Киров

**Цель исследования** — оценить влияние терапии Милдронатом на удержание синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов с ФП и МС, которым наряду с антиаритмической терапией назначалась терапия МС, половине из этих пациентов дополнительно назначался Милдронат (мельдоний). Всем обследуемым проведены эхокардиографическое и лабораторное обследования с определением уровня инсулинорезистентности.

**Результаты.** Выявлено лучшее удержание синусового ритма в группе пациентов, получавших Милдронат, что сопровождалось положительной динамикой уровня артериального давления, липидов крови, показателей инсулинорезистентности, некоторых структурных показателей сердца.

**Заключение.** Терапия МС с использованием Милдроната у пациентов с ФП приводит к улучшению клинико-лабораторных и структурных показателей. Милдронат способствует лучшему удержанию синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с ФП и МС.

**Ключевые слова:** нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, метаболический синдром, Милдронат.

## English

## Efficiency of Mildronat use in the therapy of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

**S.K. Kononov**, Cardiologist, City Arrhythmological Centre<sup>1</sup>;  
**O.V. Solovyov**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Departmental Therapy with Endocrinology Course<sup>2</sup>; Chief Physician<sup>1</sup>;  
**E.L. Onuchina**, PhD, Associate Professor, the Department of Departmental Therapy with Endocrinology Course<sup>2</sup>;  
**O.V. Mochalova**, PhD, Associate Professor, the Department of Departmental Therapy with Endocrinology Course<sup>2</sup>;  
**N.V. Solovyova**, Postgraduate, the Department of Departmental Therapy with Endocrinology Course<sup>2</sup>;  
**E.G. Pavlov**, PhD, Head of the Cardiological Department, City Cardiological Centre<sup>1</sup>;  
**R.E. Zhizhov**, Postgraduate, the Department of Departmental Therapy with Endocrinology Course<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kirov City Clinical Hospital No.1, Kirov;<sup>2</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov

**The objective of the study** is to assess the effect of Mildronat therapy on sinoatrial rate in patients with atrial fibrillation (AF) and metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** In the study there have been 30 patients with AF and MS, who have been administered MS therapy. The half of the patients was administered Mildronat (meldonium) additionally. And all the patients under study underwent echocardiography and laboratory examination, with insulin-resistance level being determined.

**Results.** There was revealed the best keeping of sinoatrial rate in patients receiving Mildronat, that was accompanied by positive dynamics of arterial pressure level, blood lipids, insulin-resistance indexes, some structural cardiac values.

**Conclusion.** MS therapy with Mildronat use in patients with AF leads to the improvement of clinical and laboratory, and structural indexes. Mildronate contributes to the best keeping of sinoatrial rate after cardioversion in patients with AF and MS.

**Key words:** cardiac rhythm disturbances, atrial fibrillation, metabolic syndrome, Mildronat.

Для контактов: Кононов Сергей Константинович, тел. моб. +7 912-828-63-70; e-mail: guno-s@mail.ru.

Взаимосвязь фибрилляции предсердий (ФП) и метаболического синдрома (МС) мало изучена и недостаточно учитывается в практической кардиологии. Заболеваемость ФП возрастает на 0,1% в год среди пациентов моложе 40 лет, до 1,5% в год — у женщин и до 2% — у мужчин старше 80 [1], что обуславливает увеличение риска инсульта: 1,5% — у лиц в возрасте 50—59 лет и 23,5% — в возрасте 80—89 лет [2]. При этом, по прогнозам ВОЗ, к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых будут иметь избыточную массу и более 700 млн — страдать ожирением. Распространенность МС в общей популяции превышает 20%, а после 60 лет увеличивается до 40—45% [3]. Ожирение и МС ассоциированы с повышенным риском инсульта, сердечно-сосудистой смертности, смертности от онкологических заболеваний [4—6]. Начиная с Фрэмлингемского исследования формируется понимание ассоциированности МС и ФП [2]. На сегодня этот факт подтвержден несколькими крупными исследованиями [7—12]. Однако вопрос взаимоотношения ФП и МС многие исследования затрагивают лишь косвенно, рассматривая его в качестве одного из многих аспектов течения МС. Не определено значение терапии МС у пациентов с ФП, ее влияние на эффективность антиаритмического лечения. В настоящее время происходит активный поиск новых подходов к терапии МС. Одним из решений является использование Милдроната — цитопротектора, который способен достоверно обеспечить защиту и энергоснабжение клеток организма в условиях патологии [13]. Известные механизмы действия Милдроната могут иметь точки приложения при терапии МС и, возможно, ФП.

**Цель исследования** — оценить влияние терапии Милдронатом на удержание синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на базе Городского аритмологического центра г. Кирова. В него включено 30 пациентов с персистирующей ФП и МС. В число основных ассоциированных заболеваний входили:

- артериальная гипертензия (АГ) — 30 (I степень тяжести — 22, II степень тяжести — 8);
- ИБС (стенокардия напряжения) — 14;
- ИБС, постинфарктный кардиосклероз (не Q-инфаркт миокарда) — 4;
- хроническая сердечная недостаточность I ФК — 1;
- хроническая сердечная недостаточность II ФК — 29;
- нарушение толерантности к углеводам — 11.

Всем пациентам после успешной электрической кардиоверсии в качестве антиаритмической терапии назначен амиодарон по схеме насыщения до 9—10 г, средняя поддерживающая доза составила  $180,1 \pm 15,5$  мг. В соответствии с рекомендациями по МС ВНОК (2009) с учетом проведенного лабораторного исследования применялась антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, со всеми пациентами проведена работа по коррекции образа жизни, назначался метформин. В качестве антигипертензивной терапии все пациенты получали эналаприл малеат в дозе  $21,8 \pm 12,2$  мг, 14 человек принимали также индапамид пролонгированного действия. Случайным образом из группы были отобраны 15 человек, которым в качестве дополнительной терапии был назначен Милдронат — 1000 мг/сут (капсулы 500 мг 2 раза в сутки). В соответствии с рекомендациями производителя препарат принимался пациентами курсом в течение 3 мес. В результате были сформированы 2 группы: 15 пациентов с ФП и МС, получающие Милдронат (средний возраст —  $66,79 \pm 7,95$  года, 4 женщины, 11 мужчин), и 15 пациентов с ФП и МС без назначения Милдроната (средний возраст —

Таблица 1

Лабораторные и клинические характеристики до лечения ( $M \pm \sigma$ )

Признак	Группа с Милдронатом (n=15)	Группа без Милдроната (n=15)	p
САД, мм рт. ст.	138,7±10,1	141,5±13,8	0,54
ДАД, мм рт. ст.	87,4±7,2	89,0±7,6	0,558
ОХ, ммоль/л	4,8±0,9	5,1±0,8	0,343
ТГ>1,7 ммоль/л, абс. число/%	9/60	7/47	0,715*
ЛПВП<1/1,2 ммоль/л, абс. число/%	5/33	7/47	0,710*
ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,9	3,2±0,8	0,06
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,3±0,6	5,3±1,1	0,979
Глюкоза плазмы постпрандиальная, ммоль/л	7,3±1,2	7,4±1,8	0,868
Мочевая кислота, ммоль/л	378,8±106,8	348,2±87,4	0,398
Инсулин, пмоль/л (Ме [25; 75])	8,8 [5,9; 13,5]	12,6 [9,5; 18,1]	0,097**
НОМА-IR>2,7, абс. число/%	8/53	10/67	0,709 ( $\chi^2=0,139$ )
НОМА2-IR>1, абс. число/%	11/73	13/87	0,651*

\* — точный критерий Фишера; \*\* — критерий Манна—Уитни.

Таблица 2

Показатели эхоКС в группах сравнения до лечения (M±σ)

Признак	Группа с Милдронатом (n=15)	Группа без Милдроната (n=15)	p
КДРЛП, мм	43,8±2,9	45,4±3,7	0,198
ОЛП, мл	78,2±23,1	83,9±16,2	0,441
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	38,9±10,7	41,5±8,4	0,509
КДРЛЖ, мм	52,8±4,4	50,0±6,1	0,168
КСРЛЖ, мм	35,8±5,8	32,4±6,2	0,136
КДОЛЖ, мл	138,6±27,9	119,1±33,7	0,101
КСОЛЖ, мл	55,8±22,7	43,6±19,7	0,127
МЖПд, мм	12,5±1,8	12,4±2,1	0,89
МЖПс, мм	16,5±1,6	17,5±3,9	0,366
ЗСЛЖд, мм	12,3±0,9	12,1±1,4	0,65
ЗСЛЖс, мм	18,2±2,4	16,9±3,7	0,262
УО, мл	77,6±19,9	75,1±22,5	0,75
МО, л/мин	10,9±13,5	4,7±1,3	0,088
ФВ общая, %	61,1±8,6	64,5±4,8	0,195
ФВ теих, %	64,4±7,6	63,9±9,2	0,872
FS, %	31,6±3,5	32,7±4,3	0,449
Vcf, окр./с	1,0±0,1	1,1±0,2	0,094
ПЖ, мм	31,7±11,3	29,4±2,6	0,449
ПП, мм	42,5±6,1	44,6±5,3	0,323
ОТС	0,47±0,08	0,49±0,10	0,55
ММЛЖ, г	303,7±54,4	285,1±58,3	0,374
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	157,3±33,9	146,6±31,5	0,378
СДЛА, мм рт. ст.	27,1±8,2	29,9±6,8	0,317
ДД, абс. число/%	8/53	9/60	1 (χ <sup>2</sup> =0,0001)

Здесь: КДРЛП — конечно-диастолический размер левого предсердия, ОЛП — объем левого предсердия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, МЖПс — межжелудочковая перегородка в систолу, ЗСЛЖд — задняя стенка левого желудочка в диастолу, ЗСЛЖс — задняя стенка левого желудочка в систолу, УО — ударный объем, МО — минутный объем, ФВ общая — фракция выброса общая, ФВ теих — фракция выброса по Теих, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ОТС — относительная толщина стенки, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ДД — диастолическая дисфункция.

65,44±10,84 года, 4 женщины, 11 мужчин). Группы были сопоставимы по ассоциированным заболеваниям. Критерии исключения: атриовентрикулярные блокады II, III степени, наличие дополнительных пучков проведения, тяжелый острый коронарный синдром, стенокардия напряжения III—IV ФК, гемодинамически значимые врожденные или приобретенные пороки сердца, острый Q-инфаркт миокарда в анамнезе, нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет.

При лабораторном обследовании определяли со-

держание общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) стандартным ферментативным методом с последующим расчетом холестерина липопротеинов низкой плотности по формуле W. Friedewald. Уровень гликемии определяли глюкозооксидазным методом на аппарате КФК-3-01 (Россия), инсулина — иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000 (США). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR index) и функциональную способность бета-клетки поджелудочной железы (НОМА2-%В, нормальное значение 100%) с помощью компьютерной модели НОМА-2, отражающей логарифмическую зависимость функции бета-клетки поджелудочной железы и чувствительности к инсулину периферических тканей. Для оценки структурно-геометрических и функциональных показателей миокарда проводили эхокардиоскопию (ЭхоКС) на аппарате Vivid 3 Pro (США).

Исходно обе группы больных были сопоставимы по лабораторным и клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациенты были сопоставимы также по показателям эхоКС (табл. 2).

Динамическое наблюдение проводили в течение 6 мес, после чего было выполнено повторное полное обследование. Выбранная длительность наблюдения, с нашей точки зрения, была достаточной для оценки эффекта антиаритмической терапии и терапии МС.

Показатели, имеющие нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде (M±σ), где M — выборочная средняя величина, σ — выборочное стандартное отклонение; при отличии выборочного распределения от нормального — в виде медианы и интерквартильного (процентильного) интервала (Me [25; 75]). При анализе динамики изменений проводился расчет показателей в виде Δ%. Основным критерием в оценке значимости различий количественных показателей между обеими группами был критерий Стьюдента: 2-й тип критерия — для равных дисперсий, 3-й тип — для двухвыборочного теста с неравными дисперсиями, а также 1-й тип при оценке значимости различий между количественными показателями одной группы, полученными при динамическом наблюдении. Критерий Мак-Нимара применяли для оценки различий качественных признаков в динамике, для анализа вероятности равенства дисперсий использовали F-тест. Для выявления существующих различий в группах, отличных от нормального распределения, и при порядковых признаках использовали непараметрические критерии Манна—Уитни, а также χ-квадрат (χ<sup>2</sup>) и точный критерий Фишера для качественных признаков. При анализе удержания синусового ритма после кардиоверсии проводилось построение кривых выживаемости Каплана—Майера с последующим сравнением при использовании логрангового критерия либо критерия Гехана. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Через 6 мес наблюдения установлено, что пациенты, получавшие Милдронат,

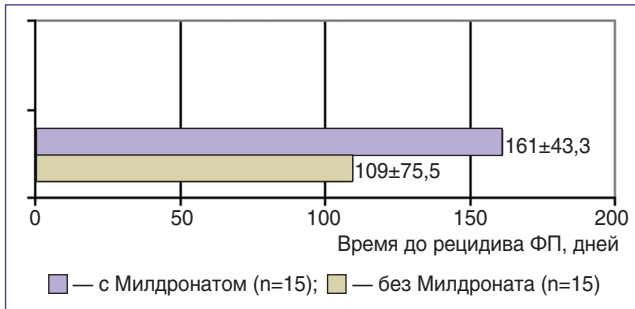


Рис. 1. Удержание синусового ритма в группах сравнения,  $p=0,031$

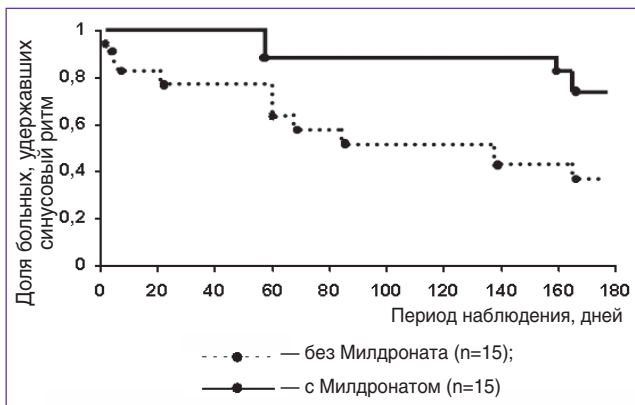


Рис. 2. Эффективность удержания синусового ритма в группах сравнения,  $p=0,04$  (сравнение кривых выполнено с использованием логрангового критерия)

значительно лучше удерживали синусовый ритм в сравнении с пациентами, не применявшими его (рис. 1, 2).

На рисунках наглядно видно, что прием Милдроната ассоциировался с большим количеством дней удержания синусового ритма после кардиоверсии. Доля пациентов, сохранивших синусовый ритм к окончанию периода наблюдения, существенно больше в группе с Милдронатом.

Для выявления механизмов, приводящих к таким результатам, был проведен анализ клинических и лабораторных данных через 6 мес (табл. 3). У пациентов, принимавших Милдронат, отмечался меньший уровень диастолического АД, выявлены различия в ключевом патогенетическом звене метаболического синдрома — инсулинорезистентности: ее уровень оказался значимо меньше. Положительная динамика триглицеридов и липопротеинов высокой плотности наблюдалась в обеих группах.

При оценке динамики структурных показателей сердца также выявляется положительная динамика в группе с Милдронатом (табл. 4). Значимые различия зарегистрированы в динамике значений КДРЛП, КСРЛЖ, КСОЛЖ.

За время исследования не зарегистрировано значимых побочных эффектов, связанных с приемом Милдроната. Все 30 пациентов принимали Милдронат в соответствии с рекомендациями — 3 мес.

Механизмы действия Милдроната как препарата, способного улучшать удержание синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с ФП, во многом ги-

Таблица 3

Показатели в группах сравнения через 6 мес ( $M \pm \sigma$ )

Параметр	Группа с Милдронатом (n=15)	Группа без Милдроната (n=15)	p
Объем талии, см	110,6±9,7	111,4±11,7	0,846
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,3±4,2	34,1±5,2	0,658
САД, мм рт. ст.	136,0±9,1	140,7±11,4	0,233
ДАД, мм рт. ст.	82,0±7,3 <sup>#</sup>	88,3±8,4	0,037
ОХ, ммоль/л	4,9±0,7	5,6±1,3	0,08
ТГ>1,7 ммоль/л, абс. число/%	6/40 <sup>*</sup>	1/7 <sup>*</sup>	0,08 <sup>*</sup>
ЛПВП<1/1,2 ммоль/л, абс. число/%	0/0 <sup>*</sup>	1/7 <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup>
ЛПНП, ммоль/л	2,4±1,1	2,6±1,3	0,653
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,9±0,8	4,9±0,9	0,997
Глюкоза плазмы постпрандиальная, ммоль/л	6,8±0,4	6,1±1,3	0,056
Мочевая кислота, ммоль/л	340,0±84,6	383,3±80,6	0,162
Инсулин, пмоль/л (Ме [25; 75])	7,9 [5,8; 11,4]	14,3 [9,8; 16,2]	0,04 <sup>*</sup>
НОМА-IR>2,7, абс. число/%	4/27 <sup>*</sup>	8/53	0,264 <sup>*</sup>
НОМА2-IR>1, абс. число/%	4/27 <sup>*</sup>	7/47	0,45 <sup>*</sup>

\* — точный критерий Фишера; \* —  $p<0,05$  при использовании критерия Манна—Уитни; # —  $p<0,05$  при использовании критерия Стьюдента по отношению к показателю до лечения; + —  $p<0,05$  при использовании критерия  $\chi^2$  либо точного критерия Фишера в проценте патологических значений по отношению к показателю до лечения.



Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей эхоКС у пациентов через 6 мес (Δ%, M±σ)

Параметр	Группа с Милдронатом (n=15)	Группа без Милдроната (n=15)	p
КДРЛП, мм	-21,89±24,85	-0,74±6,31	0,04
ОЛП, мл	0,05±24,95	17,13±26,12	0,213
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	-6,69±26,21	17,49±28,49	0,105
КДРЛЖ, мм	-1,73±6,93	2,3±10,61	0,412
КСРЛЖ, мм	-3,92±7,48	7,28±9,57	0,037
КДОЛЖ, мл	-10,66±24,36	8,19±21,93	0,143
КСОЛЖ, мл	-11,52±19,64	18,41±24,55	0,023
МЖПд, мм	15,53±26,62	6,21±11,25	0,529
МЖПс, мм	2,34±16,42	2,81±14,59	0,957
ЗСЛЖд, мм	0,39±9,06	-6,46±2,13	0,245
ЗСЛЖс, мм	-2,42±8,77	-5,36±13,97	0,61
УО, мл	7,38±40,66	7,92±31,98	0,982
МО, л/мин	-21,82±46,65	6,31±29,41	0,229
ФВ общая, %	6,53±10,68	0,76±8,29	0,312
ФВ тейх, %	1,11±12,65	-3,85±9,34	0,459
FS, %	5,96±26,99	-0,12±9,52	0,646
Vcf, окр./с	4,95±13,13	-9,17±19,15	0,256
ПЖ, мм	0,4±9,79	-0,34±15,76	0,926
ПП, мм	4,05±14,31	-2,53±8,82	0,361
ОТС	5,29±11,27	-0,63±10,12	0,309
ММЛЖ, г	12,67±41,15	4,71±13,13	0,656
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	13,54±45,94	4,36±12,83	0,644

Примечание: расшифровку параметров см. в табл. 3.

потетичны. Милдронат нельзя назвать препаратом с антиаритмической активностью, это цитопротектор, и его положительное воздействие на течение фибрилляции предсердий опосредовано через влияние на эффективность терапии МС. Существующие исследования подтверждают, что МС негативно связан с риском развития и течением ФП. При объяснении возможных связей трудно найти разработанную доказательную базу. На сегодня не существует ни одной достаточно обоснованной теории по развитию ФП при МС и ожирении. В одной из наиболее крупных работ по этой проблеме, проведенных **Н. Watanabe и соавт.** [12], установлена ассоциация почти всех компонентов МС с риском ФП. Это может указывать на схожие пути патогенеза этих двух состояний. Авторы показывают, что метаболические, генетические и внешние факторы, определяющие высокий уровень воспаления, дислипидемию, гипертензию и структурные изменения

в предсердиях, приводят к развитию ФП при МС. С другой стороны, гипотеза множественных волн риэнтри, выдвинутая **Г.К. Мое и соавт.** [14], предполагает для развития ФП наличие достаточно большой массы предсердий с коротким рефрактерным периодом и задержкой проведения. Только в этом случае будет наблюдаться формирование «дочерних волн» риэнтри, поддерживающих существование ФП. Степень развития фиброза в предсердиях и обусловленная ими неоднородность и измененная рефрактерность, безусловно, могут зависеть от степени метаболических и структурных изменений при МС. В исследовании **С. Östgren и соавт.** [15] показано, что возможным механизмом, объединяющим ФП, гипертензию и ожирение, может быть инсулинорезистентность. При выраженной инсулинорезистентности предполагается воздействие на структуру миокарда таких факторов, как свободные жирные кислоты, инсулиноподобный фактор роста, конечные продукты неферментативного гликозилирования, которые повышают симпатическую активность и, соответственно, вносят вклад в процесс ремоделирования миокарда. Все это в конечном итоге приводит к формированию гетерогенности миокарда с дисперсией проведения. Доступные в литературе данные не позволяют определить значение терапии МС у пациентов с рецидивирующей ФП в комплексе с антиаритмическим лечением. С учетом того, что инсулинорезистентность — ключевой момент в патогенезе, определяющий развитие ФП при МС, все терапевтические мероприятия должны быть направлены на лечение компонентов МС и прежде всего инсулинорезистентности. В нашем исследовании пациенты получали комплексную терапию МС, включая антигипертензивные, гиполипидемические препараты, метформин. Милдронат в данном случае как препарат, способный улучшать энергетические процессы в клетках, вероятно, повышал эффективность комплексной терапии. В результате наблюдалось более выраженное воздействие на ключевые звенья МС, что приводило к улучшению клинико-лабораторных, структурных показателей и в конечном счете позволяло повысить эффективность антиаритмической терапии ФП.

**Заключение.** Терапия метаболического синдрома в сочетании с Милдронатом у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей, структурных параметров сердца. Терапия с использованием Милдроната сопровождается лучшим удержанием синусового ритма после кардиоверсии у таких пациентов.

### Литература

1. *Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al.* Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455—2461.
2. *Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983—988.

3. *Park Y.W.* The Metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US Population From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 427—436.
4. *Rodriguez-Colon S.M.* Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2009; 40: 200.
5. *Murphy N.F.* Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew—Paisley study). *European Heart Journal* 2006; 27: 96—106.
6. *Meigs J.B., Wilson P.W., Nathan D.M.* Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160—2167.
7. *Dublin S.* Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 2322—2328.
8. *Провоторов В.М., Глуховский М.Л.* Расстройства ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома. *Клиническая медицина* 2009; 7: 25—28.
9. *Rosengren A.* Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *European Heart Journal* 2009; 30: 1113—1120.
10. *Tsang T.S.* Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *European Heart Journal* 2008; 29: 2227—2233.
11. *Umetani K.* High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circulation* 2007; 71: 252—255.
12. *Watanabe H.* Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008; 117: 1255—1260.
13. *Sesti C.* Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006; 47: 493—499.
14. *Moe G.K., Abildskov J.A.* Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal* 1959; 58: 59—70.
15. *Ostgren C.J.* Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes? Obesity and Metabolism* 2008; 6: 367—374.