

Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2-го типа

✉ В.Н. Шишкова^{1, 2}, А.И. Мартынов²

¹ ГБУЗ “Центр патологии речи и нейрореабилитации”
Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ

В статье рассматриваются современные патогенетические аспекты развития кардиомиопатии при наиболее распространенных клинических состояниях: ожирении, сахарном диабете 2-го типа и инсулинорезистентности. Дается подробное описание изменений внутриклеточного метаболизма и оценивается возможность коррекции данных состояний, в том числе обсуждается спектр терапевтического воздействия препарата Милдронат.

Ключевые слова: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет, Милдронат.

Распространенность заболеваний, патогенетически объединенных с **инсулинорезистентностью (ИР)**, таких как ожирение, **сахарный диабет 2-го типа (СД2)**, дислипидемия и **артериальная гипертензия (АГ)**, постоянно возрастает в современном мире на фоне преобладающих патологических изменений в образе жизни, рационе питания и социальной среде, а также может быть связано со старением населения большинства развитых стран [1].

Было показано, что совокупность перечисленных состояний, часто обозначаемых в научной литературе термином **метаболический синдром (МС)**, более чем в два раза увеличивает вероятность развития **сердечной недостаточности (СН)**. Такие пациенты имеют более серьезный прогноз при развитии **сердечно-сосудистых заболеваний**

(ССЗ), которые могут проявляться в виде **ишемической болезни сердца (ИБС)**, кардиомиопатии, аритмии, **гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)**, систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ, тем самым увеличивая риск развития тяжелой СН [2–4].

Еще в начале 1970-х годов на серии аутопсийных исследований было показано, что ГЛЖ и/или систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) могут наблюдаться у пациентов с СД2, не имеющих других сопутствующих заболеваний, таких как АГ или ИБС [5]. Сегодня, если кардиомиопатия развивается у пациента с СД2 независимо от наличия АГ и ИБС, то ее можно классифицировать как диабетическую кардиомиопатию, исключая при этом первичные (гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную, аритмогенную, Такоцубо и т.д.) и вторичные (ишемическую, клапан-

Контактная информация: Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

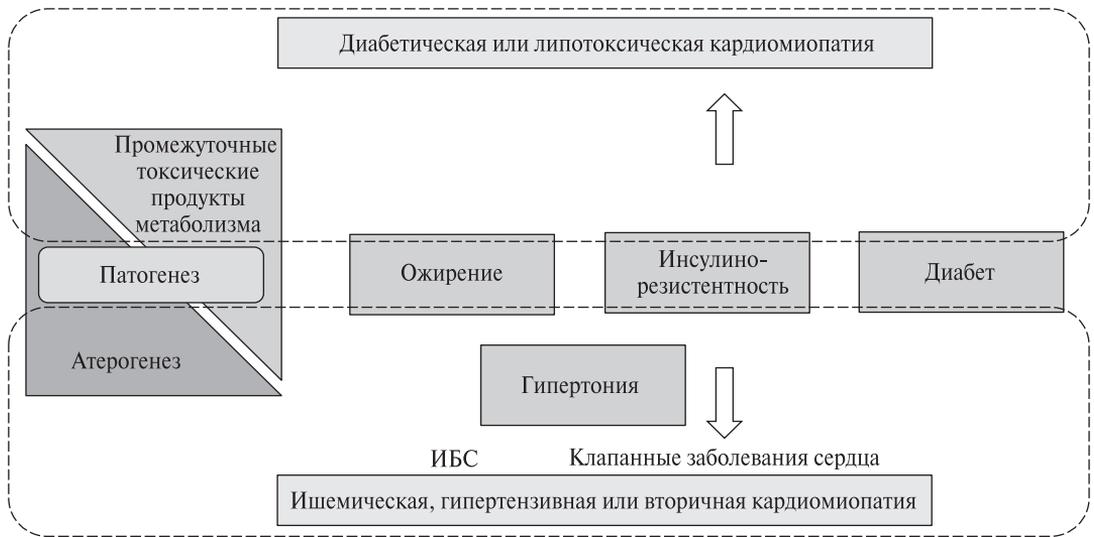


Рис. 1. Кардиомиопатия у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью или СД2.

ную, гипертензивную, токсическую и т.д.) кардиомиопатии [6].

Однако у пациентов с ожирением, ИР, дислипидемией и МС также может развиваться кардиомиопатия, связанная с метаболическими нарушениями, даже при отсутствии СД2. Этот вид кардиомиопатии, связанный с ожирением, индуцированный ИР и всеми сопутствующими ей патогенетическими механизмами, можно отнести к метаболической кардиомиопатии, но поставить диагноз диабетической кардиомиопатии этим пациентам нельзя из-за отсутствия собственно СД2.

Кроме того, было показано, что СД2 и ожирение могут независимо друг от друга способствовать развитию структурных и функциональных нарушений сердца, что указывает на существование различных механизмов, вызывающих повреждение. Следует также принять во внимание, что в отличие от широко изучаемых сегодня атеросклеротических ССЗ, именно накопление токсических липидных субстратов в сердце является отличительной чертой данного вида кардиомиопатии [7].

Принимая во внимание вышесказанное и учитывая ключевую роль дисрегуляции субстратного метаболизма, в большей сте-

пени связанного с изменением транспорта и утилизации **жирных кислот** (ЖК), в развитии данной кардиомиопатии, а также частое сочетание в реальной клинической практике у одного пациента нескольких состояний, способствующих развитию этой дисрегуляции, а именно ожирения, дислипидемии, ИР и/или СД2, представляется возможным объединить данные состояния по совокупности патогенетических компонентов и назвать вызываемую ими кардиомиопатию **липотоксической кардиомиопатии** (ЛК) в современных условиях.

Клинические проявления липотоксической кардиомиопатии

Наиболее часто на начальных этапах развития ЛК наблюдается развитие ГЛЖ и субклинических признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Пациенты с ЛК также склонны к развитию **СН с сохраненной фракцией выброса** (СНсФВ), а систолическая дисфункция ЛЖ проявляется у них уже на более поздней стадии ЛК [2]. Если принять во внимание, что у большинства пациентов с СНсФВ есть по крайней мере

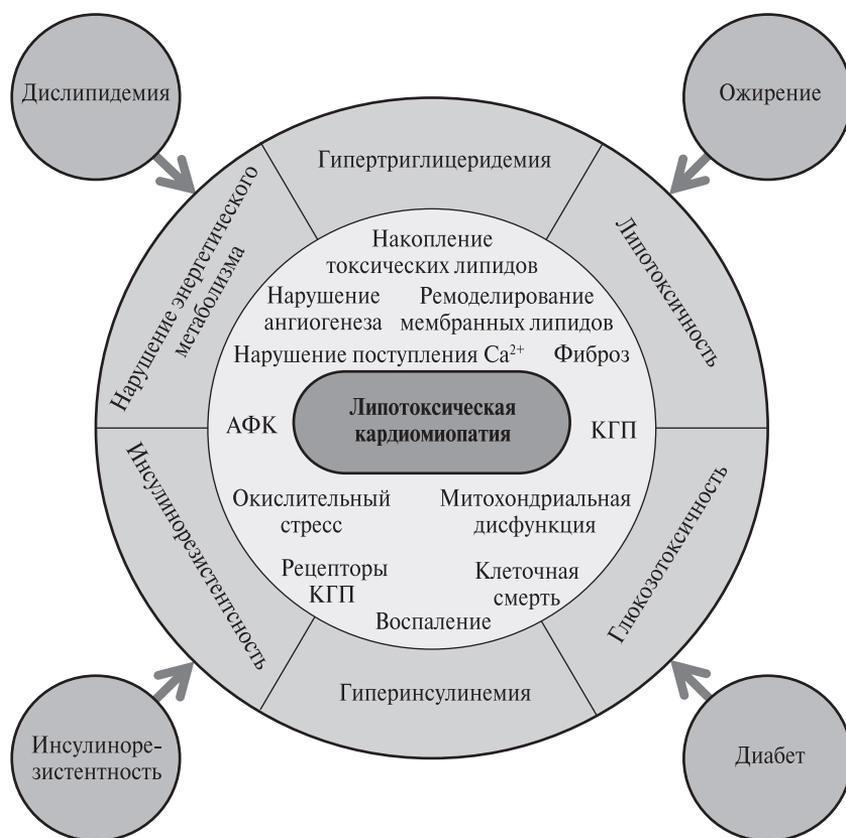


Рис. 2. Механизм развития липотоксической кардиомиопатии. АФК – активные формы кислорода, КГП – конечные продукты гликирования.

одно из сопутствующих заболеваний (ожирение, ИР, СД2 или дислипидемия), то это позволяет предположить, что именно ЛК может играть у них важную роль в развитии СНсФВ [2].

Поскольку почти половина пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса ЛЖ, а прогноз пациентов с СНсФВ аналогичен таковому у пациентов с СН со **сниженной фракцией выброса** (СНсФВ) или только немного лучше последнего, крайне важно понимание основных механизмов развития ЛК для ее предотвращения, а также профилактики возникновения СНсФВ у большинства пациентов, имеющих предрасполагающие факторы риска или МС [7].

Известно, что в развитии ГЛЖ принимают участие различные механизмы, как

физиологические, так и патологические [8]. Повышение концентрации системных провоспалительных цитокинов, свободных ЖК и уровня глюкозы в крови приводит к нарушению ангиогенеза в миокарде пациентов с ожирением, ИР, дислипидемией и/или СД2, что может вызвать развитие гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ. Хотя патогенез ЛК является многофакторным, но именно измененный сердечный метаболизм является ключевым механизмом, лежащим в основе данного состояния, который отличает его от других видов кардиомиопатий. Механизм развития ЛК представлен на рис. 2.

Итак, ожирение, ИР, дислипидемия и/или СД2 через сопутствующую им гиперинсулинемию, гипертриглицеридемию

и гипергликемию, независимо друг от друга или одновременно все вместе, приводят к накоплению токсических промежуточных продуктов метаболизма в кардиомиоцитах. Внутриклеточное накопление токсичных метаболитов может запускать различные патологические сигнальные пути, активировать воспаление и производство **активных форм кислорода (АФК)**, изменять поступление кальция в клетку и приводить к митохондриальной дисфункции, тем самым вызывая и усиливая ЛК, характеризующуюся на первом этапе гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Нарушение метаболизма жирных кислот и развитие кардиального стеатоза

Жирные кислоты являются основным источником энергии в интактном сердце (40–90% от общей энергетической потребности), в то время как углеводы используются более гибко лишь для компенсации эпизодически возникающего дефицита энергии (10–50% от общей энергетической потребности) [9]. При наличии у пациента одного из компонентов или полного МС, т.е. включающего ожирение, дислипидемию, ИР и/или СД2, его сердце подвергается мощному воздействию большого количества свободных ЖК и глюкозы, уровни которых превышают возможности их физиологической утилизации в кардиомиоцитах. В этих условиях начинают активно накапливаться метаболические промежуточные и побочные токсические продукты незавершенных реакций, а соотношение энергетических субстратов метаболизма кардиомиоцитов изменяется.

Мембранный липидный состав, который имеет решающее значение для текучести мембран, функционирования ионных каналов и рецепторов, а также других клеточных функций, включая транспорт, экзоцитоз, эндоцитоз и рост клеток, тоже изменяется, что приводит к органельной и клеточной дисфункции кардиомиоци-

тов [10]. Скорость процессов поглощения и окисления ЖК в миокарде пациентов с МС многократно возрастает, в то время как утилизация глюкозы снижается, что влечет за собой увеличение потребности в кислороде, а из-за развивающегося дисбаланса между поглощением и окислением ЖК начинается патологическое накопление липидов в сердце [11].

Так развивается кардиальный стеатоз — состояние, при котором липиды и токсические промежуточные продукты липидного обмена чрезмерно накапливаются в везикулах кардиомиоцитов; он является отличительной чертой патогенеза ЛК, которая предшествует возникновению СД2 и СН [12]. Учитывая данные патологические особенности, ЛК могла бы быть классифицирована как болезнь накопления липидов, но генетически детерминированные кардиомиопатии, обусловленные накоплением липидов (например, вследствие нарушения липолиза из-за мутаций в гене жировой триглицеридлипазы (*ATGL*) или нарушения окисления ЖК в митохондриях, вызванного мутацией в гене ацил-КоА-дегидрогеназы (*ACADVL*)), клинически и патогенетически отличаются от кардиомиопатии, индуцированной МС [13]. Следует более подробно пояснить, что кардиальный стеатоз сопровождается гиперпродукцией различных промежуточных липотоксичных продуктов метаболизма, таких как ацилкарнитины, **диацилглицерины (ДАГ)** и церамиды, которые влияют на широкий круг биологических процессов, включая клеточный метаболизм, рост, пролиферацию и функцию митохондрий [8].

Так, церамиды принадлежат к семейству липидных молекул, они увеличивают продукцию АФК посредством нарушения митохондриального транспорта электронов, тем самым способствуя развитию ИР и апоптозу, а дальнейшее накопление церамидов способствует прогрессированию ГЛЖ и СН [14]. Диацилглицерины являются липидными метаболитами, которые действуют как вторичные мессенджеры для

активации передачи сигналов протеинкиназы С (PKC), что, в свою очередь, приводит к развитию ИР через путь подавления реакции фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), воспаления путем активации ядерного фактора κВ (NF-κB), изменений поступления кальция и дополнительной продукции АФК. Эти факты позволяют предположить, что ДАГ являются весьма токсичными липидными метаболитами в кардиомиоцитах и их накопление весьма нежелательно [15].

Ацилкарнитины, являясь промежуточными продуктами окислительно-восстановительных реакций, протекающих в митохондриях, представляют собой эфиры карнитина и ЖК, образуются с целью переноса активированных ЖК внутрь митохондрий [16]. Следует подчеркнуть, что керамида и ДАГ, описанные ранее, своим появлением обязаны первичному накоплению в кардиомиоцитах именно ацилкарнитинов, являясь продуктами неокислительных реакций, в которые вступают ацилкарнитины при их чрезмерном накоплении. Нарушения, возникающие в процессе β-окисления ЖК в митохондриях кардиомиоцитов, существенно повышают уровень **длинноцепочечных ацилкарнитинов** (ДцАЦ) в плазме и во всех органах. Хотя все патогенетические роли ДцАЦ в метаболизме и функционировании миокарда еще предстоит изучить, на сегодняшний день в клинических исследованиях установлено, что накопление ДцАЦ может негативно влиять на электрофизиологическую функцию миокарда, усиливать проницаемость митохондриальной мембраны и приводить к развитию воспалительных реакций [16].

Дополнительным негативным эффектом накопления ДцАЦ в кардиомиоцитах является изменение метаболизма глюкозы и усиление развития ИР [17]. Два возможных механизма связаны с подобным действием ДцАЦ: замедление метаболизма пирувата в митохондриях и снижение поступления глюкозы в клетку посредством угнетения транспортера GLUT-4 [18]. В исследовани-

ях также было показано, что уровни циркулирующих ДцАЦ независимо ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с **хронической СН** (ХСН), ГЛЖ, а также у пациентов с критическим аортальным стенозом. Эти данные прямо указывают на то, что ДцАЦ могут являться потенциальным биомаркером ССЗ [19]. Ограниченная окислительная способность митохондрий и усиление образования АФК, развившиеся вследствие дальнейшего и продолжительного накопления токсичных липидных продуктов обмена, также могут способствовать прогрессированию кардиального стеатоза (см. рис. 2).

Таким образом, поскольку у пациентов с компонентами МС ключевым патофизиологическим моментом является дисбаланс между поглощением и использованием ЖК в кардиомиоцитах, эти обстоятельства должны иметь решающее значение для выбора стратегии профилактики и лечения на всех стадиях развития ЛК. Учитывая, что ранняя стадия ЛК и все сопутствующие ей функциональные нарушения могут быть обратимы, оптимальным подходом к профилактике и лечению ЛК является, с одной стороны, целенаправленное и максимально раннее воздействие на все факторы риска, особенно ожирение, а с другой стороны, воздействие на ключевое патофизиологическое нарушение — изменение в субстратном метаболизме миокарда. Традиционно все мероприятия с лечебной или профилактической направленностью делятся на немедикаментозные и медикаментозные.

Немедикаментозные меры: управление массой тела и борьба с гиподинамией

Ожирение является общепризнанным фактором риска развития СН, однако распространенность ожирения значительно выше среди пациентов с СНсФВ, чем среди пациентов с СНснФВ [2]. Хотя ожирение не ассоциируется с риском неблагоприятных исходов у пациентов с установ-

ленной СНснФВ, тем не менее в недавнем клиническом исследовании было показано значимое увеличение риска смерти у пациентов с ожирением и СНсФВ [20]. Данная связь указывает на необходимость снижения массы тела в подобных клинических случаях. В исследованиях также было продемонстрировано, что физическая активность и изменение рациона питания являются стандартными вмешательствами для контроля массы тела, которые также способствуют улучшению состояния у пациентов с МС, ССЗ и снижают преждевременную смертность [21].

Возможности современной терапии и субстратный метаболизм кардиомиоцитов

Несмотря на то что связь между развитием ЛК и ИР, ожирением, дислипидемией и СД2 довольно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на применении комплекса антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития СНсФВ у пациентов с данными факторами риска [22, 23]. Следовательно, существует серьезная потребность в поиске новых и эффективных альтернативных терапевтических стратегий для снижения распространенности и частоты развития как ЛК, так и сопряженной с ней СН.

В качестве терапевтической цели может выступать измененный субстратный метаболизм кардиомиоцитов, влияя на который, можно улучшить функцию сердца. На рис. 3 представлена схема современных терапевтических возможностей для восстановления баланса использования субстратов миокардом. Все современные корректоры субстратного метаболизма кардиомиоцитов, с успехом применяющиеся во всех странах мира уже более трех десятилетий, можно разделить на несколько групп.

- Первая группа, самая многочисленная, состоит из представителей, модулирующих работу карнитинового челнока. В данную группу входят препара-

ты, действие которых направлено на ингибирование **карнитин-пальмитоил трансферазы-1 (КПТ-1)** и **карнитин-пальмитоил трансферазы-2 (КПТ-2)**. Эта группа включает пергексиллин, этомоксир, оксфеницин (в РФ все три препарата не зарегистрированы) и мельдоний (Милдронат).

- Препараты второй группы составляют ингибиторы β-окисления ЖК (триметазидин и ранолазин).
- Третья группа представлена активаторами пируватдегидрогеназы, — дихлорацетатом (в РФ также не зарегистрирован).

Учитывая, что для клиницистов нашей страны доступны только представители первой и второй групп, рассмотрим патогенетические преимущества терапевтического воздействия данных препаратов. Так как представители второй группы избирательно ингибируют лишь последний фермент, участвующий непосредственно в реакции β-окисления, и поэтому не предотвращают избыточное поступление и дальнейшее накопление токсичных липидов в кардиомиоцитах, а следовательно, и не предотвращают патогенетический путь развития ЛК и СН, их применение может быть ограничено традиционными ишемическими повреждениями миокарда. В реальной клинической практике следует учитывать, что несмотря на несколько проведенных клинических исследований с их участием, данные препараты не могут предотвратить развитие СН у пациентов с СД2 даже на ранней стадии [24].

Представители первой группы, напротив, хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с различным патогенезом СН благодаря оптимальному воздействию на ранний этап развития повреждений кардиомиоцитов. Принимая во внимание их точное воздействие на главную цель в патогенезе кардиального стеатоза за счет снижения поступления и метаболизма ЖК в результате ингибирования КПТ-1 (пергексиллин, этомоксир, оксфеницин и мельдоний) и

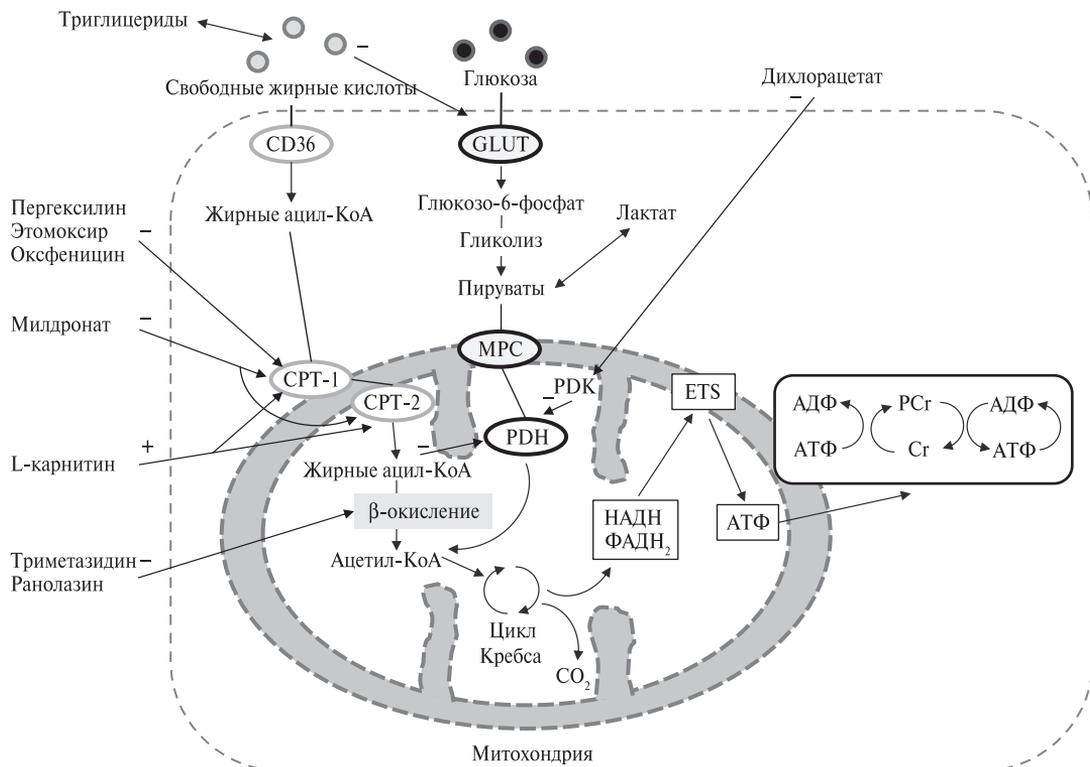


Рис. 3. Схема современных терапевтических возможностей для восстановления баланса использования субстратов миокардом. АДФ – аденозиндифосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид, ФАДН₂ – восстановленный флавинадениндинуклеотид, CPT (carnitine palmitoyltransferase) – карнитин пальмитойлтрансфераза, Cr (creatine) – креатин, ETC (electron transport chain) – цепь переноса электронов, GLUT (glucose transporter) – транспортер глюкозы, MPC (mitochondrial pyruvate carrier) – митохондриальный переносчик пирувата, PCr (phosphocreatine) – креатинфосфорная кислота, PDH (pyruvate dehydrogenase) – пируватдегидрогеназа, PDK (pyruvate dehydrogenase kinase) – киназа пируватдегидрогеназы.

КПТ-2 (только мельдоний) – ферментов, ответственных за перенос через мембрану митохондрий длинноцепочечных ЖК и образование ДцАП, можно с большой долей уверенности говорить о найденном недостатке ранее звене в комплексной терапевтической стратегии профилактики и лечения ЛК и ее осложнений.

Действительно, для большинства представителей данной группы, широко применяющихся в реальной клинической практике в США, Австралии и Канаде, в проведенных исследованиях было пока-

зано улучшение сократительной функции миокарда и увеличение фракции выброса ЛЖ как в состоянии покоя, так и при максимальной нагрузке. Также среди достоверных положительных результатов было отмечено улучшение миокардиального метаболизма, уменьшение симптомов и снижение класса СН [25].

Учитывая, что в данную группу регуляторов миокардиального метаболизма входят несколько препаратов с одинаковым механизмом действия, но лишь один среди них – мельдоний, обладая всеми преиму-

ществами группы, за счет ингибирования КПП-1 оказывает также дополнительные благоприятные терапевтические эффекты, в том числе характерные для препаратов второй группы, на нем следует остановиться подробнее.

Мельдоний (оригинальный препарат Милдронат) был разработан в середине 1970-х годов в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР группой ученых во главе с профессором И. Калвиньшем, а в 1984 г. препарат также был запатентован в США. На сегодняшний день в Российской Федерации мельдоний включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в качестве препарата для лечения заболеваний сердца [26].

Милдронат является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы — фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин. Милдронат также снижает абсорбцию карнитина из пищевых продуктов в тонкой кишке благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер OCTN2. Таким образом, в основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина в плазме и органах и снижение карнитинзависимого β -окисления ЖК через ингибирование ферментов КПП-1 и КПП-2, что делает его более универсальным и эффективным препаратом в регуляции субстратного метаболизма миокарда (см. рис. 3) [27].

Таким образом, под действием Милдроната происходит, с одной стороны, выраженное ограничение транспорта активированных форм ЖК через мембраны митохондрий и предотвращается их чрезмерное накопление и развитие кардиального стеатоза и ЛК, а с другой — существенное снижение интенсивности β -окисления ЖК, т.е. Милдронат объединяет в своем механизме действия все терапевтические эффекты других представителей первой и второй групп. Поэтому в ответ на подобное

изменение метаболических процессов под действием Милдроната предотвращается токсическое повреждение кардиомиоцитов и сохраняется возможность транспорта аденозинтрифосфата из митохондрий к другим клеточным органеллам, а также активизируется гликолиз, в процессе которого для производства энергии требуется гораздо меньше кислорода.

Терапия Милдронатом приводит к существенному снижению концентрации карнитина, что способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза и предупреждает накопление в кардиомиоцитах токсичных промежуточных продуктов β -окисления ЖК и ДцАц, т.е. развитию ЛК [28]. Также на моделях животных с измененным углеводным метаболизмом было показано, что Милдронат снижает концентрацию инсулина в плазме и повышает активность рецепторов PPAR- α кардиальной и печеночной локализации [28]. Активация Милдронатом PPAR- α в контексте развития и прогрессирования ЛК может быть весьма полезным свойством с двумя значительными преимуществами: во-первых, это обеспечение постоянной поддержки метаболической потребности кардиомиоцитов, а во-вторых, это дополнительный вклад в предотвращение накопления токсичных липидных побочных продуктов, которые могут быть вредными для кардиомиоцитов и приводят к дальнейшему развитию кардиального стеатоза.

Исходя из вышеизложенного, один препарат Милдронат реализует терапевтические эффекты сразу нескольких групп регуляторов субстратного метаболизма миокарда благодаря своему уникальному механизму действия, предупреждая развитие многих метаболических нарушений на ранних этапах. Однако это далеко не все терапевтические возможности Милдроната, поскольку параллельно с антиишемическим и противотоксическим эффектами, уже описанными нами, осуществляется

еще целый спектр полезных эффектов препарата.

Вслед за уменьшением концентрации карнитина (синтеза и всасывания) происходит усиленное образование его предшественника в организме – γ -бутиробетаина. Последний начинает интенсивно индуцировать производство оксида азота – одного из наиболее эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, за счет чего становятся возможными такие эффекты Милдроната, как улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. Благодаря этому комплексу терапевтических эффектов Милдронат оказывает селективное действие на зону ишемии, не влияя на незатронутые ишемией участки, т.е. не вызывает эффект обкрадывания [29].

В различных клинических ситуациях, особенно при ХСН, эти защитные механизмы, запускаемые Милдронатом, повышают сократимость миокарда, обеспечивают увеличение толерантности к физической нагрузке, снижают функциональный класс СН и урежают частоту приступов стенокардии, что может способствовать повышению качества жизни больных [29–39].

С целью уточнения всех достоверных клинических преимуществ препарата Милдронат у пациентов с СН был предпринят библиографический поиск в базах данных pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, elibrary.ru, Центральной научной медицинской библиотеки и Российской государственной библиотеки. Найденные публикации оценивали, используя такие показатели, как **уровень достоверности доказательств (УДД)** и **уровень убедительности рекомендаций (УУР)**, в соответствии с требованиями оценочных шкал Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 103Н от 22.02.2019 г. В результате этого

поиска и обработки данных удалось сделать следующие выводы:

- у пациентов с ХСН при включении в базисную терапию основного заболевания препарата Милдронат в дозе 500–1500 мг/сут на протяжении от 4 нед до 3 мес происходит достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, препарат способствует нормализации показателей гемодинамики и параметров электрокардиографии и эхокардиографии, а также повышает качество жизни пациентов (УДД 2, УУР А);
- Милдронат улучшает периферический кровоток и внутрисердечную гемодинамику у пациентов с ХСН (УДД 2, УУР В);
- препарат снижает интенсивность перекисного окисления липидов и проявления окислительного стресса, благоприятно влияет на липидный обмен (УДД 2, УУР С).

Высокий профиль безопасности Милдроната также был продемонстрирован в ряде клинических исследований [28–39]. Таким образом, эффективность и безопасность применения Милдроната в терапии ХСН подтверждена результатами многочисленных клинических исследований. Научные оценки эффективности и безопасности, которые были даны независимо друг от друга авторами исследований из разных стран, согласованны и свидетельствуют о целесообразности использования препарата в составе комплексной терапии ХСН, в том числе у пациентов с ИР, ожирением и СД2. Перспективы и возможность применения Милдроната для профилактики и лечения ЛК могут обсуждаться, но потенциальный механизм действия и клинические преимущества препарата говорят о его благоприятных эффектах, направленных на основные патогенетические дефекты в развитии ЛК.

Заключение

Распространенность заболеваний, патогенетически объединенных с ИР, таких

как ожирение, МС и СД2, продолжает увеличиваться во всем мире. Также увеличивается распространенность ССЗ, включая СНсФВ, морфологическими субстратами которой могут являться кардиальный стеатоз и ЛК. Таким образом, лучшее понимание молекулярных механизмов ЛК приобретает всё большее значение в современной клинической практике.

Способность управлять сердечным метаболизмом – многообещающая терапевтическая цель, которая требует приложения усилий не только для изучения патофизиологических особенностей регулирования субстратного метаболизма миокарда, но и чтобы иметь возможность трактовать в новом свете эффекты уже хорошо зарекомендовавших себя в терапии ССЗ препаратов. Хорошим примером подобного сочетания проверенного временем клинического эффекта в лечении ССЗ, таких как ИБС и СН, и наличия механизма действия, который направлен на ключевые метаболиче-

ские нарушения, можно считать препарат Милдронат.

Следует напомнить также о рекомендованных дозах и курсах препарата Милдронат при ССЗ: в стадии декомпенсации Милдронат назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед, возможен и более длительный прием, до 1 года. Для курсовой профилактики прогрессирования ССЗ в фазе компенсации препарат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения составляет 4–6 нед, пациентам с ССЗ рекомендуется проводить до 3 курсов в год. Можно также применять для курсовой профилактики только таблетированную форму по 0,5 г дважды в день в течение не менее 6 нед, также 3 курса в год.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Clinical and Pathogenetic Features of Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Insulin Resistance, Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus

V.N. Shishkova and A.I. Martynov

The article discusses modern pathogenetic aspects of the development of cardiomyopathy in patients with the most common clinical conditions: obesity, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. The authors provide detailed description of changes in intracellular metabolism and assess the possibility of correcting these conditions, including therapeutic effects of Mildronate.

Key words: cardiomyopathy, heart failure, obesity, diabetes mellitus, Mildronate.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1, 2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Реклама

Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ®. **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Логина И.П., Калвиныч И.Я. Милдронат® в неврологии. Рига, 2012. 56 с. 2. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости 2008; 1: 26–30. 3. Дзерве В.Я., Калвиныч И.Я. Милдронат® в кардиологии. Обзор исследований. Рига, 2013. 76 с. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.

©Grindex, 2020



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.