



¹ Институт
клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК
Минздравсоцразвития
РФ, Москва

² ГОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
институт»
Минздравсоцразвития
РФ, Саратов

Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА¹, к.м.н. С.Н. ТОЛСТОВ²

В статье описываются возможности отечественного метаболического препарата Милдронат в коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным метаболическим синдромом.

Показано, что включение Милдроната в схемы лечения климактерического синдрома у женщин, не получающих заместительную гормональную терапию, способствует существенному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует энергодефицит и повышает адаптационный потенциал. Доказано кардиопротективное, антиангинальное, антигипоксическое, ангиопротективное действие Милдроната у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На сегодняшний день существует несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (МС). Несомненный приоритет принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако именно этот метод лечения вызывает среди ученых наибольшее число разногласий, к тому же его можно применять не у всех женщин. В реальной практике перед врачом встает сложная задача выбо-

ра препаратов, которые могли бы не только положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств, но и как минимум не усугублять имеющиеся метаболические нарушения.

Милдронат в коррекции системных метаболических нарушений у женщин с менопаузальным МС

Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климак-

терическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование отечественного препарата Милдронат.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), предшественника карнитина. При его приеме в организме увеличивается концентрация ГББ и уменьшается количество карнитина. Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты поставляются в митохондрии. Преимущество Милдроната заключается в том, что препарат опосредованно тормозит бета-окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя их транспорту. При этом при приеме Милдроната в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые при активации свободнорадикальных процессов служат источником образования токсических липопероксидов.

Милдронат активизирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы:

- гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы;



■ пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

При понижении концентрации карнитина в цитозоле снижается и скорость транспорта жирных кислот в митохондрии, что, в свою очередь, способствует восстановлению транспорта АТФ в цитозоль. Повышение концентрации жирных кислот в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление жирных кислот по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает включением механизмов окисления глюкозы [1].

Таким образом, Милдронат оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления жирных кислот на кислородосберегающее окисление глюкозы [2].

Неблагоприятные атерогенные сдвиги в липидном спектре крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают обоснованным использование Милдроната с целью коррекции данных нарушений.

Некоторые исследователи показали, что на фоне приема Милдроната происходит снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), повышается связывание ЛПНП с рецепторами аполипротеина В-100 (apoB100) [3].

У женщин в пери- и постменопаузе нарушается баланс вазоактивных медиаторов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилаторов, особенно оксида азота, что приводит к нарушению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, снижению резерва дилатации микроциркуляторного русла.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и снижение выработки эндотелием оксида азота у женщин в перименопаузе усугубляет инсулиноре-



ГББ – гамма-бутиробетаин; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 1. Механизм действия Милдроната

зистентность (ИР), являющуюся следствием как дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество свободных жирных кислот при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия, в свою очередь, вызывает повышенное образование свободных радикалов, то есть оксидативный стресс. В развитии ЭД у женщин с МС огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами оксида азота (NO), что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO [4].

В этой связи Милдронат может служить препаратом выбора, поскольку, с одной стороны, он модулирует выработку оксида азота сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны, уменьшает оксидативный стресс и окисление липидов,

уменьшая тем самым проявления ЭД (рис. 1).

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы Милдронат подавляет синтез карнитина и способствует накоплению гамма-бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната, чем собственно торможение бета-окисления, так как гамма-бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином. Повышение концентрации гамма-бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов в эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез оксида азота и способствует увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации. Эти же механизмы участвуют в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [5]. Известно, что NO препятствует агрегации тромбоцитов. Такое воздействие на свер-

кардиология и ангиология



тывающую систему, естественно, наблюдается и при применении Милдроната. И, наконец, именно повышенной концентрацией NO объясняется наблюдаемое в клинике увеличение эластичности эритроцитов при курсовом введении Милдроната больным ишемической болезнью сердца. В совокупности эти эффекты и обуславливают положительное влияние Милдроната на микроциркуляцию и при лечении больных с нарушениями кровообращения в мозге. Однако NO ответственен и за некоторые побочные эффекты Милдроната. Так, не рекомендуется назначать Милдронат на ночь, так как при этом повышается сексуальная активность больного. В связи с притоком кислорода в мозг у некоторых больных при этом нарушается сон.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), предшественника карнитина. При его приеме в организме увеличивается концентрация ГББ и уменьшается количество карнитина.

Подчеркнем, что ингибирование ГББ-гидроксилазы Милдронатом является обратимым: препарат не блокирует этот фермент, а попросту занимает каталитический центр ГББ-гидроксилазы, препятствуя тем самым превращению ГББ в карнитин. Если применять Милдронат на фоне физической нагрузки один раз в сутки, наблюдается эффект последствия: при снижении концентрации Милдроната (например, у спортсменов после тренировки) накопившийся ГББ тут же превращается в карнитин, и в митохондриях поставляются жирные кислоты, которые способны производить энергии во время восстановительного периода у спортсменов, а запасы гликогена в это время интенсивно восстанавливаются (реакция гиперкомпенсации).

При отсутствии нагрузки также имеет место фармакологический тренинг миокарда – адаптация клеток к снижению потока жирных кислот и активация альтернативного пути производства АТФ – окисления глюкозы. Именно поэтому действие Милдроната оказывает на организм человека эффект прекондicionирования (precondition), который, как известно, предупреждает инциденты инфаркта в условиях ишемизации миокарда.

Таким образом, при пиковых нагрузках и ишемии на фоне применения Милдроната имеет место включение кислородосберегающего окисления глюкозы, а в период восстановления при нормальном уровне кислорода – усиление процесса окисления жирных кислот. Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин в перименопаузе, препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), являются основными средствами в силу их доказанной метаболической нейтральности и мощной органопротекции. В некоторых исследованиях было показано, что применение Милдроната у больных АГ в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способствовало усилению гипотензивного эффекта последнего, снижению показателей нагрузки давлением, нормализации суточного профиля артериального давления (АД) в большей степени, чем монотерапия иАПФ.

За последние несколько лет в отечественной литературе появилось много публикаций, посвященных вопросу менопаузальных расстройств. В большинстве своем они представлены анализом крупных зарубежных исследований, которые были выполнены с участием женщин разной этнической принадлежности, с различным социальным статусом, что делает невозможным экстраполирование данных, полученных при обследовании лиц, проживающих в другой стране, на российских женщин (по причине различий в условиях существования, образовательном

и социальном статусе). В этой связи несомненный интерес представляет исследование У.В. Зимовиной, проведенное на российской популяции женщин [6].

В работе У.В. Зимовиной (2007) проведено изучение особенностей вегетативного регулирования у женщин в период ранней постменопаузы с физиологическим и патологическим ее течением, а также изучено влияние различных видов терапии климактерического синдрома на состояние вегетативной нервной системы.

Изучение структуры и выраженности вегетативных нарушений проводили с помощью анкетирования; оценка вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения физической деятельности проводилась в состоянии покоя и при выполнении экспериментально-клинических проб на основании спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии.

Несмотря на возрастающий интерес к изучению вариабельности ритма сердца (ВРС), как показателя, характеризующего состояние вегетативной нервной системы, публикации, посвященные ВРС у женщин в климактерическом периоде, немногочисленны.

В исследовании было показано, что период ранней постменопаузы характеризуется напряжением механизмов адаптации и формированием энергодефицитного состояния, проявляющегося снижением рефлекторной вегетативной регуляции и усилением гуморально-метаболического влияния на сердечный ритм.

У женщин с физиологическим течением климактерия сохраняется нормальный уровень вегетативного обеспечения деятельности.

Развитие климактерического синдрома (КС) характеризуется психовегетативной дезадаптацией, маркерами которой являются относительная гиперсимпатикотония в покое, значительное снижение вегетативной реактивности и эрготропная ареактивность при обеспечении физической деятельности, а также психоэмоциональ-



ные нарушения в виде высокой личностной и ситуативной тревожности, эмоциональной нестабильности, выраженных депрессивных расстройств и ухудшения показателей самочувствия, активности, настроения. Заместительная гормональная терапия эффективно устраняет симптомы патологического климакса, однако не компенсирует полностью явления энергодифицита.

Автор исследования делает вывод о том, что у женщин, не получающих ЗГТ, включение в терапию КС нейротропных и метаболических препаратов (Милдронат) способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодифицита и повышает адаптационный потенциал (табл. 1). Ранее уже были получены положительные результаты применения Милдроната при климактерической миокардиодистрофии – невоспалительном поражении миокарда, связанном с дефицитом эстрогенов и характеризующем нарушением обменных процессов, приводящих к скрытому или явному нарушению функции миокарда. Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода диктуют необходимость комплексной терапии этих нарушений.

Эффективность Милдроната в комплексной терапии ССЗ

Возможности клинического применения Милдроната сравнительно широко изучались в странах бывшего СССР. Особенно широко эти исследования проводились в ведущих клиниках России и Украины, а также Латвии. Были проведены исследования эффективности Милдроната в качестве антиишемического средства при стенокардии, сердечной недостаточности, нарушениях кровообращения мозга или глаз. Было показано, что препарат может применяться при хроническом алкоголизме. Широко изучен опыт применения Милдроната у спортсменов и военных.

Таблица 1. Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) после негормональной терапии

| Симптомы | Количество баллов, М ± m | | Парный t-критерий |
|--------------------|--------------------------|---------------|-------------------|
| | до лечения | после лечения | |
| Нейровегетативные | 22,6 ± 1,69 | 14,6 ± 1,53 | 3,48* |
| Метаболические | 4,8 ± 0,56 | 4,1 ± 0,44 | 1,08 |
| Психоэмоциональные | 9,2 ± 0,53 | 5,4 ± 0,45 | 5,6* |
| ММИ, суммарный | 36,8 ± 2,5 | 24,2 ± 2,17 | 3,81* |

* p < 0,05.

Показаниями к применению Милдроната в клинике сердечно-сосудистых заболеваний являются:

- хроническая ишемическая болезнь сердца;
- стабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- дисгормональная кардиомиопатия;
- дистрофии миокарда;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения.

В рамках многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого параллельного рандомизированного исследования изучены клиническая эффективность и безопасность Милдроната в сравнении с дигоксином у 120 больных с сердечной недостаточностью II функционального класса (ФК) на фоне хронических форм ишемической болезни сердца [7]. В сравнении с плацебо на фоне курсового лечения Милдронатом (1–1,5 г/сут) возрастает суммарная оценка клинической эффективности (на 42%), увеличивается сократительная функция левого желудочка, повышается физическая работоспособность (продолжительность нагрузки на 34% и объем выполненной работы на 47%), у 78% больных снижается функциональный класс сердечной недостаточности. При применении у больных с исходно низкими значениями фракции выброса (ФВ) и минутного объема (МО) Милдронат оказывал нормализующее влияние на эти показатели. Характерно, что повышенная толерантность к нагрузке поддерживалась в течение 2–4 недель после окончания курса лечения Милдронатом,

чего не наблюдали при прекращении терапии дигоксином. В отличие от дигоксина, при применении которого у 29% больных на пике велоэргометрической нагрузки наблюдали приступ стенокардии и ишемические изменения ST-сегмента, у больных, получавших Милдронат, этих отрицательных эффектов не наблюдали. Кроме того, не менее чем у 70% больных количество экстрасистол сократилось на 50% и более. Таким образом, клинический эффект Милдроната у больных ишемической болезнью сердца по выраженности сопоставим, а по ряду показателей превосходит действие дигоксина и не сопровождается ухудшением коронарного кровообращения. Были проведены специальные дополнительные исследования Милдроната в комплексной терапии манифестной сердечной недостаточности (II–IV ФК по классификации NYHA), развившейся вследствие ишемической болезни сердца.

Все больные (80 пациентов) получали рекомендованную Европейским кардиологическим обществом терапию, включающую эналаприл (5–20 мг/сут), фуросемид (120–880 мг в неделю), изосорбида динитрат (60–120 мг/сут) и дигоксин (0,25–0,5 мг/сут). После стабилизации клинического состояния половине больных к стандартной терапии был добавлен Милдронат в суточной дозе 500 мг внутрь, и лечение в обеих группах продолжили еще в течение 4 недель. При этом было установлено, что применение Милдроната позволило на 10% улучшить результаты классической терапии по критерию перехода больных на более низкий функциональный класс по



Использование Милдроната привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению одышки и интенсивности болевых ощущений и существенному улучшению качества жизни пациентов в сравнении с традиционной терапией сердечной недостаточности, рекомендованной Европейским кардиологическим обществом (ESC).

NYHA (57,5% в группе Милдроната против 47,5% в группе базисной терапии), а также способствовало более значительному снижению конечного систолического объема (КСО).

Кроме того, добавление Милдроната к рекомендованной терапии сердечной недостаточности способствовало повышению фракции выброса, укорочению переднезаднего размера левого желудочка и заметно повлияло на взаимодействие между функциональным состоянием стенки левого желудочка и величиной постнагрузки. Милдронат снижал также внутримиекардиальное напряжение.

Использование Милдроната привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению одышки и интенсивности болевых ощущений и существенному улучшению качества жизни пациентов в сравнении с традиционной терапией сердечной недостаточности, рекомендованной Европейским кардиологическим обществом (ESC). Таким образом, клинические исследования доказали, что при лечении сердечной недостаточности Милдронат в суточной дозе 1,0 г:

- увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем;
- увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни больного;

- уменьшает сократительную активность периферических артериол;
- не вызывает существенных побочных эффектов;
- рекомендуется в качестве средства выбора при лечении сердечной недостаточности легкой формы;
- с успехом может быть включен в схемы комбинированной терапии.

У 62–78% больных после применения Милдроната II ФК хронической сердечной недостаточности изменился на I класс (по NYHA). В отличие от дигоксина, Милдронат уменьшает число желудочковых экстрасистол и не вызывает ишемизации миокарда при максимальной физической нагрузке.

Положительные результаты были получены и при лечении стенокардии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Исследования действия Милдроната на ишемические поражения миокарда и в лечении стабильной стенокардии напряжения показали, что препарат:

- защищает мембрану кардиомиоцитов;
- сохраняет энергетический потенциал ишемизированного миокарда;
- улучшает дыхательную функцию митохондрий;
- улучшает систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда;
- вызывает расслабление коронарных артерий;
- задерживает развитие нарушений ритма сердца;
- уменьшает некротические повреждения миокарда, вызванные адренергическими эффектами;
- обеспечивает антиангинальный эффект;
- обеспечивает антиишемический эффект;
- улучшает толерантность к физической нагрузке;
- обеспечивает антиаритмический эффект;
- обеспечивает гиполипидемический эффект.

Аналогичные результаты в сравнении с традиционной схемой лече-

ния были получены и при двойном слепом исследовании антиишемического действия Милдроната в реабилитации больных после инсульта. Добавление в схему лечения Милдроната способствовало более быстрому процессу выздоровления больных.

Результаты исследования действия Милдроната у больных с нарушениями кровообращения мозга, проведенные в период реабилитации, показали, что препарат:

- улучшает качество жизни;
- способствует восстановлению физических и интеллектуальных функций;
- у больных с сопутствующим диагнозом «коронарная болезнь сердца» уменьшает симптоматику сердечной недостаточности;
- способствует симптоматической регрессии неврологического дефицита.

Применение Милдроната у здоровых людей

Применение Милдроната вызывает в кардиомиоцитах увеличение как количества митохондрий, так и содержания крист в последних. Это является естественной реакцией адаптации, при помощи которой здоровый организм реагирует на кратковременное снижение поступления жирных кислот в митохондрии в условиях отсутствия дефицита кислорода. Таким образом, при продолжительном применении Милдроната (до 6 недель) у спортсменов и здоровых людей наблюдается выраженное повышение физической выносливости, особенно если применение Милдроната сопровождается большими нагрузками, так как накопившийся ГББ по мере снижения концентрации Милдроната усиленно превращается в карнитин и стимулирует бета-окисление, а глюкоза в это время накапливается в виде гликогена (реакция суперкомпенсации). Это дает возможность применять препарат в качестве фармакологического средства, повышающего возможности адаптации в условиях повышенных нагрузок. ☺