

## Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

С.Н. Толстов<sup>1\*</sup>, В.Б. Мычка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский институт Росздрава. Саратов, Россия; <sup>2</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК. Москва, Россия

## Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances

S.N. Tolstov<sup>1\*</sup>, V.B. Mychka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical Institute. Saratov, Russia; <sup>2</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлен современный взгляд на сердечно-сосудистые аспекты менопаузы и возможности метаболической терапии мелдонием (Милдронат®) менопаузальных нарушений. Рассмотрена роль эстрогенного дефицита у женщин переходного периода в развитии климактерических нарушений, изложены основные механизмы развития менопаузального метаболического синдрома (МС), особенности формирования артериальной гипертонии, эндотелиальной дисфункции. Приведены данные клинического применения Милдроната® в профилактике ССЗ. Широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода диктует необходимость комплексной терапии этих нарушений. Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование корректора метаболизма – препарата Милдронат®.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальный метаболический синдром, артериальная гипертония, метаболическая терапия, милдронат. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

The paper presents modern views on cardiovascular aspects of menopause and metabolic therapy of menopausal disturbances with meldonium (Mildronate®). The role of estrogen deficiency in climacteric disturbance development, key pathogenetic mechanisms of menopausal metabolic syndrome (MS), and relevant features of arterial hypertension and endothelial dysfunction development are discussed. The data on Mildronate® clinical use for cardiovascular prevention are summarized. The wide prevalence and multiple clinical manifestations of menopausal disturbances point to the need for their complex therapy. Mildronate® therapy is a new approach for systemic correction of metabolic disturbances in women with climacteric symptoms and menopausal MS.

**Key words:** Menopause, menopausal metabolic syndrome, arterial hypertension, metabolic therapy, mildronate.

Старение у женщин является физиологическим инсулинорезистентным состоянием. Умеренная степень инсулинорезистентности (ИР) характерна для большинства женщин в постменопаузе. Это связано с тем, что с возрастом происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в нарушении секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и снижении периферической чувствительности к нему [1].

Современная женщина ~ 1/3 своей жизни проводит в периодах пери- и постменопаузы. По данным ВОЗ, число женщин > 45 лет к 2015г составит ~ 46 %. Вместе с тем, именно в этих периодах жизни женщин возрастает частота соматических заболеваний.

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР), такими как наследственный анамнез, пита-

ние, ожирение (Ож), курение, дислипидемия (ДЛП), низкая физическая активность (НФА), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертония (АГ), у женщин есть уникальный ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе.

Ежегодное увеличение частоты выявления ССЗ напрямую зависит от менопаузального статуса женщины [2]. С наступлением менопаузы риск ССЗ увеличивается независимо от возраста [3].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам физиологического старения женщин, эта проблема остается актуальной и в настоящее время. Ее значимость определяется, с одной стороны, наблюдаемым в последнее десятилетие увеличением продолжительности жизни женщин, повышением ее роли

©Коллектив авторов, 2011

E-mail: Tolstovsn@mail.ru;

Тел.: 8-906-149-82-52

[\*Толстов С.Н. (\*контактное лицо) — заведующий кардиологическим отделением, <sup>2</sup>Мычка В.Б. — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий].

в культурной и политической жизни общества, с другой стороны, высокой частотой распространения таких социально значимых заболеваний, как СД типа 2 (СД-2), ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ и Ож, которые составляют основу менопаузального метаболического синдрома (МС) [4,5].

В течение многих лет внимание врачей разных специальностей привлекала проблема качества жизни (КЖ) у женщин в возрасте климактерия.

Перименопауза — критический период в жизни женщины, который сопровождается многочисленными изменениями во всех системах организма. Этот период характеризуется эндокринологическими и клиническими проявлениями дефицита эстрогенов. Хронологически перименопауза включает в себя период перехода к менопаузе — варибельного по длительности периода, предшествующего непосредственно менопаузе, и характеризующегося изменениями менструального цикла и 2 года после последней самостоятельной менструации. Именно в пери- и постменопаузальном периодах появляется ряд соматических и психических заболеваний, которые существенно сказываются на КЖ и общей ее продолжительности. Если учесть, что климактерий занимает треть жизни женщины, становится очевидной медицинская и социальная значимость проблемы [6,7].

Рецепторы к эстрогенам выявлены практически во всех органах и тканях женского организма, и возникающие климактерические нарушения достаточно разнообразны по своим проявлениям.

Для климактерического синдрома (КС) характерны нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы, которые возникают у 70-80 % женщин на фоне снижения гормональной функции яичников и чаще проявляются в перименопаузе из-за дефицита эстрогенов.

Многочисленные клиничко-физиологические исследования указывают на сложный и многообразный патогенез КС, возникновение которого связано с нарушением адаптационных механизмов и метаболического равновесия в период возрастной перестройки [6].

В патогенезе КС имеют значение изменения в функциональном состоянии гипоталамуса. Для КС характерно повышенная возбудимость гипоталамических центров, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием гиперсимпатикотонии. Снижение содержания в гипоталамусе дофамина приводит к вегетососудистым реакциям, что проявляется приливами, вегетативными кризами, повышением артериального давления (АД). Ощущение жара является следствием пароксизмальных вегетативных симпатикотонических проявлений, которые сопровождаются нарушениями вазорегулирующей функции эндотелия, спастическим состоянием капилляров и развитием венозного застоя.

Патологический климактерий, являясь предиктором ускоренного старения организма, несет большой риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний и требует своевременной патогенетически обоснованной коррекции [6].

Прогрессирующая утрата защитной роли женских половых гормонов обуславливает формирование нарушений в липидном спектре крови, способствует повышению АД, перераспределению жировой ткани с формированием андроида типа Ож, изменению чувствительности

периферических тканей к инсулину, нарушению метаболизма глюкозы, неблагоприятным изменениям в сосудистой стенке с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и увеличением сосудистой жесткости [3,8-10].

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов: повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II (АП II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АГ II типа I (АГ<sub>I</sub>), развивается дисбаланс между оксидом азота (NO) и АП II, а его влияние на АГ<sub>I</sub> становится более выраженным. Повышение активности РААС является важным механизмом формирования АГ у женщин в постменопаузе. В генезе АГ принимает участие повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и ЭД сосудов, являющихся следствием эстрогенного дефицита [11].

Повышение активности СНС вызывает повышение секреции норадреналина и спазм сосудов и, таким образом, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

При нарушении функции эндотелия возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO. Это способствует еще большему повышению сосудистого тонуса и АД; теряются защитные антиатерогенные свойства NO, что способствует раннему развитию атеросклероза. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую варибельность АД в течение суток.

Уже в пременопаузе дефицит эстрогенов нарушает функцию эндотелия сосудов и снижает секрецию им NO, поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы. Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза. Все основные ФР ССЗ во многом реализуют свое патологическое влияние именно через ЭД [12].

На сегодняшний день просматривается несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с менопаузальным МС. Тем не менее, в реальной практике перед врачом встает сложная проблема выбора препаратов, которые могли не только положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств, но и, как минимум, не усугублять имеющиеся метаболические нарушения.

Несомненный приоритет в этом принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), однако по поводу этого метода лечения среди ученых имеется наибольшее число разногласий, да и не у всех женщин возможно использование этого метода лечения. Детальный анализ преимуществ и недостатков ЗГТ выходит за рамки настоящей статьи.

Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование препарата Милдронат® (ОАО Гриндекс, Фармстандарт, Россия).

Милдронат® является структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При его приеме увеличивается количество  $\gamma$ -бутиробетаина и уменьшается количество карнитина.

Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) поставляются в митохондрии. Преимущество Милдроната® заключается в том, что последний опосредованно тормозит  $\beta$ -окисление свободных ЖК (СЖК) в митохондриях, частично препятствуя их транспорту к месту окисления. При этом в клетке не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК. Накапливающиеся метаболиты разрушают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ органеллам клетки, что может приводить к ее гибели.

Милдронат® активирует 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 снижении концентрации карнитина в цитозоле снижается скорость транспорта ЖК в митохондрии, что в свою очередь способствует восстановлению транспорта всего уже произведенного аденозинтрифосфата (АТФ) в цитозоль. Повышение концентрации ЖК в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление ЖК по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает усилением процессов окисления глюкозы [13].

Таким образом, Милдронат® оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления ЖК на кислородосберегающее окисление глюкозы [13,14].

Неблагоприятные атерогенные сдвиги липидного спектра (ЛС) крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают целесообразным применение Милдроната®, направленное на коррекцию этих нарушений.

По данным некоторых исследований было показано, что на фоне приема Милдроната® отмечается уменьшение количества холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), снижение уровня триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), повышения связывания ЛНП с рецепторами апопротеина (апо) В100 [14,15].

У женщин в пери- и постменопаузе увеличивается баланс вазоактивных медиаторов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO, что приводит к нарушению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, снижению резерва дилатации микроциркуляторного русла (МЦР).

ЭД и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет ИР, являющуюся, как следствием дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество СЖК при висцеральном Ож приводит к ДЛП, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия в свою очередь вызывает повышенное образование свободных радикалов, т. е. окислительный стресс (ОС). В развитии ЭД у женщин с МС огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки (АБ) и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO [12].

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы Милдронат® подавляет синтез карнитина и способствует накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната®, чем собственно торможение  $\beta$ -окисления, т.к.  $\gamma$ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином. Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO и способствует увеличению эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации (ЭЗВД). Эти же механизмы также играют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [16].

В этой связи Милдронат® может служить препаратом выбора для данной популяции пациенток, т.к., с одной стороны он модулирует выработку NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны снижает выраженность ОС и окисление липидов, уменьшая тем самым проявления ЭД.

Учитывая механизмы формирования АГ у женщин в перименопаузе, препараты ингибирующие 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 ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) способствовало усилению антигипертензивного эффекта последнего, снижению показателей нагрузки давлением, нормализации суточного профиля АД в большей степени, чем монотерапия ИАПФ.

За последние несколько лет в отечественной литературе появилось много публикаций, посвященных проблемам менопаузальных расстройств. В большинстве своем они представлены анализом крупных зарубежных исследований, которые были выполнены на группах (гр.) женщин разной этнической принадлежности, с различным социальным статусом, что делает невозможным экстраполирование данных, полученных при обследовании лиц, проживающих в другой стране и имеющих непохожие условия существования, образования, социальный статус, на российских женщин. В этой связи проведенное на российской популяции женщин исследование [17] представляет несомненный интерес. В работе проведено изучение особенностей вегетативного регулирования у женщин в период ранней постменопаузы с физиологическим и патологическим течением, а также изучено влияние различных видов терапии КС на состояние ВНС.

Структуру и выраженность вегетативных нарушений изучали с помощью анкетирования; оценка вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения физической деятельности проводили в состоянии покоя и при выполнении экспериментально-клинических проб на основании спектрального и временного анализа variability сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии.

Несмотря на возрастающий интерес к изучению ВСР, как показателя, характеризующего состояние ВНС, публикации на эту тему у женщин в климактерическом периоде немногочисленны.

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

## Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) после негормональной терапии

симптомы	количество баллов, М±m		парный t-критерий *-p<0,05
	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
психо-эмоциональные	9,2±0,53	5,4±0,45	5,6*
ММИ, суммарный	36,8±2,5	24,2±2,17	3,81*

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

Развитие КС характеризуется психовегетативной дезадаптацией, маркерами которой служат относительная гиперсимпатикотония в покое, значительное снижение вегетативной реактивности и эрготропная ареактивность при обеспечении физической деятельности, а также психо-эмоциональные нарушения в виде высокой личностной и ситуативной тревожности, эмоциональной нестабильности, выраженных депрессивных расстройств, и ухудшения показателей самочувствия, активности, настроения.

ЗГТ эффективно устраняет симптомы патологического климакса, однако не компенсирует полностью явления энергодефицита.

Делается вывод о том, что женщинам, получающим ЗГТ, дополнительное включение в терапию КС нейротропных и метаболических препаратов (Милдронат®)

способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодефицита и повышает адаптационный потенциал.

Ранее уже были получены положительные результаты применения Милдроната® при климактерической миокардиодистрофии — невоспалительного поражения миокарда, связанного с дефицитом эстрогенов и характеризующегося нарушением обменных процессов, приводящих к скрытому или явному нарушению функции миокарда [18].

Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода, диктует необходимость комплексной терапии этих нарушений. Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование препарата Милдронат®.

## Литература

1. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение). Научно-практическое руководство. М.: ИнтелТек 2007; 5-22.
2. Wenger NK, Pajletti R, Lenfant CJM, et al. International Position Paper on Women's Health and Menopause. NHLBI, Office of Research on Women's Health, NIH and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. NIH Publication No. 02-3284, July 2002.
3. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
4. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
5. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов. *Climacteric* 2007; 10: 508-26.
6. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. Руководство для врачей. М.: Литера 2010; 21-44.
7. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Cons med* 2008; 11: 258-64.
8. Сметник В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита. В кн.: Руководство по климактерию. Под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. М.: МИА 2001; 406-40.
9. Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
10. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Влияние менопаузы на степень ночного снижения артериального давления у женщин с метаболическим синдромом: исследование случай-контроль. *РФЖ* 2005; 2: 9-13.
11. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. 1998; 9: 68-78.
12. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. *Drugs Fut* 1996; 21: 1-87.
13. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *РКЖ* 2010; 4: 83-92.
14. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *РФЖ* 2007; 3: 10-4.
15. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2005; 2: 43-5.
16. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией. *РКЖ*. 2009; 6(80): 34-8.
17. Зимовина У.В. Синдром психовегетативной дисрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции. Автореф дис канд мед наук 2007.
18. Окорочков А.Н. Диагностика и лечение внутренних болезней. М.: Медицинская литература 2005.

Поступила 28/02-2011