

## Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе

Толстов С. Н.<sup>1\*</sup>, Мычка В. Б.<sup>2</sup>, Салов И. А.<sup>1</sup>, Прохорова Ю. В.<sup>3</sup>, Вышиванюк В. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский институт Росздрава». Саратов, Россия;

<sup>2</sup>Институт клинической кардиологии им. А. А. Мясникова ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова». Москва, Россия

**Цель.** Оценить сравнительную эффективность влияния препарата Милдронат и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДСПР) на суточный профиль АД, структурно-функциональное состояние артерий и показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки при суточном мониторинговании (СМ) у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом (КС).

**Материал и методы.** В исследование были включены 94 женщины в периоде ранней постменопаузы с КС. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые были разделены на две группы (гр.). В I гр вошли 36 пациенток, которым был назначен препарат Милдронат по 500 мг 2 раза в сут., II гр. – 28 женщин, которым по клиническим показаниям была назначена ЗГТ 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг ДРСР 1 раз в сут. ежедневно. Гр. контроля (ГК) составили 30 женщин, не получавших Милдронат и ЗГТ. При включении в исследование и через 16 нед. наблюдения всем участникам проводили: определение основных биохимических показателей крови; вычисление толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА); оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА); определение анти-тромбогенной активности сосудистой стенки; измерение аортальной скорости распространения пульсовой волны (аоСРПВ); СМ АД и ригидности артерий.

**Результаты.** В целом продемонстрировано позитивное влияние терапии Милдронатом и ЗГТ на метаболический статус, суточную

динамику и вариабельность (Var) АД, структурно-функциональное состояние артерий. Наиболее благоприятные изменения в липидном спектре крови отмечены у пациенток в I и II гр. К окончанию исследования у этих женщин отмечена достоверная динамика снижения САД и ДАД и уменьшение Var АД, несколько более выраженная во II гр. На фоне приема Милдроната происходит восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки и отсутствие таковой динамики в гр. ЗГТ. В гр ЗГТ к окончанию исследования достоверно уменьшилась ТКИМ ОСА и появилась тенденция к снижению показателя в I гр. В I и II гр. отмечено уменьшение проявлений ЭД – увеличение ЭЗВД ПА, снижение аоСРПВ и уменьшение показателей, отражающих артериальную жесткость, более выраженное в гр. ЗГТ.

**Заключение.** Исследование показало схожее с ЗГТ влияние Милдроната на метаболические и структурно-функциональные нарушения, возникающие у женщин менопаузального периода с КС. Новым направлением коррекции этих системных нарушений может стать использование препарата Милдронат.

**Ключевые слова:** ранняя постменопауза, метаболический профиль, эндотелиальная дисфункция, структурно-функциональное состояние эндотелия, жесткость сосудистой стенки, дроспиренон, милдронат.

Поступила 30/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 23-35

### Comparative effectiveness of the approaches to correct vascular structural and functional disturbances in postmenopausal women

Tolstov S. N.<sup>1\*</sup>, Mychka V. B.<sup>2</sup>, Salov I. A.<sup>1</sup>, Prokhorova Yu. V.<sup>3</sup>, Vyshivanyuk V. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University, Saratov, Russia; <sup>2</sup>A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow; <sup>3</sup>A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

**Aim.** To compare the effects of Mildronate and hormone replacement therapy (HRT) with estradiol (1 mg) and drospirenone, DSPR (2 mg) on circadian blood pressure (BP) profile, arterial structure and function, and vascular stiffness parameters in women with early postmenopause and climacteric syndrome (CS).

**Material and methods.** The study included 94 women with early postmenopause and CS, who provided written informed consent to participate and were divided into two groups. Group I included 36 women receiving Mildronate (500 mg twice a day), while Group II included 28 women who were administered, according to clinical indications, HRT (1 mg 17 $\beta$ -estradiol and 2 mg DRSP once a day). The control group (CG)

included 30 women who did not receive either Mildronate or DRSP. At baseline and 16 weeks later, all participants underwent the assessment of blood biochemistry; intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA); endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery (BA); antithrombotic activity of vascular wall; aortal pulse wave velocity (aPWV); arterial stiffness; and 24-hour BP monitoring (BPM).

**Results.** The study demonstrated positive effects of Mildronate therapy and HRT (1 mg 17 $\beta$ -estradiol and 2 mg DRSP) on metabolic status, circadian dynamics and variability (Var) of BP, and arterial structure and function. The largest positive changes in blood lipid profile were observed in Group I and II patients. By the end of the study, these patients demonstrated

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: TolstovSN@mail.ru

victoria-mychka@yandex.ru

Тел: 8-9061498252

[Толстов С. Н.<sup>1</sup> (\*контактное лицо) – заведующий кардиологическим отделением МУЗ “1-я ГКБ им. Ю.Я. Гордеева”, г. Саратов, Мычка В. Б.<sup>2</sup> – в.н.с. отдела системных гипертензий, Салов И. А.<sup>1</sup> – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Прохорова Ю. В.<sup>3</sup> – аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Вышиванюк В. А.<sup>3</sup> – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии].

significantly decreased levels of systolic and diastolic BP and reduced BP Var, particularly in Group II. Mildronate therapy, but not HRT, was associated with normalisation of vascular wall antiaggregant potential. Group II demonstrated a significant reduction in CCA IMT levels, with a similar tendency in Group I. In both groups, the degree of endothelial dysfunction (ED) decreased, which was manifested in increased BA EDVD, decreased aPWV, and reduced arterial stiffness and was more pronounced in Group II.

**Conclusion.** In menopausal women with CS, the effects of Mildronate

and HRT on metabolic, structural, and functional disturbances were similar. Therefore, Mildronate therapy could be a new method of correction of these systemic disturbances.

**Key words:** early postmenopause, metabolic profile, endothelial dysfunction, endothelial structural and functional status, vascular stiffness, drospirenone, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 23-35

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

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР): наследственный анамнез, питание, ожирение (Ож), курение, дислипидемия (ДЛП), низкая физическая активность (НФА), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), женщины обладают уникальными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе [1]. Именно в пери- и постменопаузальном периодах появляется ряд соматических заболеваний, которые существенно сказываются на КЖ и общей продолжительности жизни [2,3].

Кардиопротективное действие женских гормонов лишь частично обусловлено их влиянием на содержание липидов в плазме крови [4].

Не менее важны и другие механизмы их воздействия — улучшение функционального состояния эндотелия, подавление пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и снижение синтеза коллагена в стенке сосуда в ответ на ее повреждение, блокада медленных кальциевых каналов и антиминерал-кортикоидная активность, уменьшение воспалительных процессов, связанных с атерогенезом, снижение активности прокоагулянтных систем и тромбоксанов [5,6].

С учетом многогранных регуляторных эффектов женских половых гормонов снижение их репродуктивного уровня в постменопаузе приводит к широкому спектру нарушений с развитием ремоделирования сердца и сосудов, прогрессированию атеросклеротических процессов в стенке сосудов и к метаболическим и гемодинамическим нарушениям, объединенным рамками менопаузального метаболического синдрома (МС) [7].

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 (АТ II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АТ II типа 1 (АТ<sub>1</sub>), развивается дисбаланс между оксидом азота (NO) и АТ II, а его влияние на рецепторы АТ<sub>1</sub> становится более выраженным.

Повышение активности РААС является важным механизмом формирования АГ у женщин в постменопаузе. В генезе АГ также принимает

участие повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов, являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность (Var) АД в течение суток [8,9].

Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза. ЭД — наиболее ранний и потенциально обратимый этап сосудистого ремоделирования.

Несмотря на высокую устойчивость регуляторной функции эндотелия, классические ФР, такие как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), СД, Ож и возрастная эстрогеновая дефицит, составляющие основу МС, могут уменьшать синтез вазоактивных регуляторов, что приводит к нарушениям вазорегулирующей функции эндотелия и снижает анти-тромбогенный потенциал сосудистой стенки [10].

В пременопаузе дефицит эстрогенов вызывает нарушение функции эндотелия сосудов и снижение секреции ими NO, поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы, что приводит к еще большему повышению сосудистого тонуса и АД. С другой стороны, АГ и дефицит эстрогенов способствуют развитию процессов сосудистого ремоделирования, отражением которых служит повышение жесткости сосудистой стенки [8]. Теряются защитные антиатерогенные свойства NO, что способствует раннему развитию атеросклероза и повышает риск тромбообразования [10].

Если учесть, что климактерий занимает треть жизни женщины, становятся очевидными медицинская и социальная значимость проблемы и важность поиска новых подходов в коррекции нарушений в постменопаузе.

В настоящее время известны несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений, возникающих у женщин в пери- и постменопаузе.

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 и структурно-функциональные сосудистые нарушения.

Несомненный приоритет в этом принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), хотя по поводу этого метода лечения имеется наибольшее число разногласий, да и не у всех женщин возможно использование ЗГТ.

Новым направлением коррекции системных метаболических и функциональных сосудистых нарушений у женщин с климактерическими расстройствами может стать применение препарата Милдронат (ОАО «Фармстандарт», Россия).

Милдронат по своему механизму действия является корректором метаболизма с выраженным противоишемическим действием и достаточно широко используется в комплексной терапии острых форм ишемической болезни сердца (ИБС): острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС), при стабильном течении ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), в терапии острых и хронических цереброваскулярных нарушений.

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности Милдроната продемонстрировано повышение толерантности пациентов к физическим нагрузкам (ТФН), увеличение времени до возникновения приступа стенокардии, увеличение времени до возникновения депрессии сегмента ST, улучшение качества жизни пациентов [11-13].

Однако большинство из этих исследований касались больных с клиническими проявлениями атеросклероза.

Имеется ограниченное число исследований по применению Милдроната у больных без клинических проявлений атеросклероза, хотя многочисленные положительные эффекты препарата: изменение активности свободно-радикальных процессов, восстановление функциональной активности сосудистого эндотелия и увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) артерий, улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), усиление антигипертензивного эффекта ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в долгосрочном плане способствуют замедлению процессов ремоделирования сердца и сосудов, и могло бы стать перспективным направлением комплексной терапии МС.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии Милдроната на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки и ригидность артерий, степень выраженности проявлений МС у женщин периода менопаузального перехода.

Целью работы явилась оценка сравнительной эффективности влияния Милдроната и ЗГТ 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП) (Анжелик) на суточный профиль АД, структурно-функциональное состояние артерий и показатели,

характеризующие жесткость сосудистой стенки при суточном мониторинговании (СМ) у женщин в ранней постменопаузе с климактерическими нарушениями.

## Материал и методы

В исследование были включены 94 женщины в периоде ранней постменопаузы с климактерическими нарушениями, в возрасте 53,3 (50,0;56,0) лет. О наступившей менопаузе судили по наличию аменореи в течение 12 последовательных мес. и подтверждали изменением уровней половых гормонов.

После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые были разделены на две группы (гр.). В I гр. вошли 36 пациенток по различным причинам (нежелание женщины, противопоказания к приему препарата со стороны гинеколога) не получавших ЗГТ, которым была назначен препарат Милдронат по 500 мг 2 раза в сут.; II гр. — 28 женщин, которым совместно с гинекологом по клиническим показаниям была назначена ЗГТ препаратом Анжелик (1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг ДРСП) 1 раз в сутки ежедневно. Гр контроля (ГК) составили 30 женщин, не получавших лечение препаратами Анжелик и Милдронат. Длительность наблюдения — 16 нед.

Критерии не включения в исследование: симптоматическая АГ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе, ранее диагностированный СД 1 и 2 типов, развитие АГ в репродуктивном периоде, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма на момент исследования, заболевания щитовидной железы, психические и онкологические заболевания, преждевременная менопауза, гистеровариэктомию, тяжелые соматические заболевания и другая патология, способная оказать влияние на состояние периферических артерий.

При включении в исследование и через 16 нед. наблюдения всем участницам проводилось общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови: билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, креатинина, мочевой кислоты (МК), исследование липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе.

Для оценки степени избыточной массы тела (ИзМТ) или Ож вычисляли индекс массы тела (ИМТ) — МТ (кг) / рост (м<sup>2</sup>). Выраженность абдоминального Ож (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту — ОТ/окружность бедер (ОТ/ОБ). Для диагностики МС использовали критерии Международной федерации диабета, 2005г.

СМ АД и исследование ригидности артерий проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 и программного обеспечения BPLab в расширенной редакции «Vasotens» (ООО «Пётр Телегин», Россия).

СМ АД выполняли в течение 24 ч с интервалом измерений 15 мин в дневное (д) время и 30 мин в ночное (н). Учитывали среднее значение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение суток (24), в дневные и ночные часы; для количественной оценки

Таблица 1

## Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	I гр. (n=36)	II гр. (n=28)	ГК (n=30)
возраст больных, лет	53,0(49,0;57,0)	52,5(49,0;55,0)#	54,5(50,0;56,0)
возраст наступления менопаузы, лет	49,0(47,0;52,0)	48,5(47,0;50,0)#	51,5(50,0;55,0)
курение, абс./%	14/38,8	8/28,6	7/23,3
длительность курения, лет	17 (12;25)	16 (10;22)	17 (12;22)
АГ, абс./%	26/72,2	18/64,3	20/66,7
длительность АГ, лет	4,0(2,0;6,0)	3,0(2,0;4,0)	5,5(2,0;9,0)
нарушения углеводного обмена, абс./%	8/22,2	4/14,3	3/10
ИМТ, кг/м	29,2(27,2;33,1)&&	29,0(26,0;33,3) #	32,0(28,1;36,2)
ОТ, см	94,0(86,0;103,0)	94,5(87,0;106,0)	100,4(87,0;110,0)
ОТ/ОБ	0,86(0,79;0,90)	0,85(0,81;0,86)	0,85(0,82;0,92)
МС, абс./%	22/61,0	16/57,1	16/53,3

Примечание: \* – достоверность отличий между I и II гр. (\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ); # – достоверность отличий между II гр. и ГК (# –  $p<0,05$ ; ## –  $p<0,01$ ; ### –  $p<0,001$ ); & – достоверность отличий между I гр. и ГК (& –  $p<0,05$ ; && –  $p<0,01$ ; &&& –  $p<0,001$ ).

величины нагрузки давлением использовали показатель индекса времени гипертензии (ИВГ); Вар АД днем и ночью. Определяли тип циркадной динамики АД.

При исследовании артериальной ригидности оценивались следующие показатели:

- альтернативное время распространения аортальной пульсовой волны (РТТ2), основанное на идентификации в записи сфигмограммы отражения от бифуркации аорты;
- индекс прироста или аугментации (AIx,%), характеризующий соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющей пульсовой волны (ПВ);
- индекс ригидности артерий (ASI) и амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI).

Для уменьшения зависимости показателей ригидности от АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) вычисляли их нормированные значения – расчет величин, приведенных к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин для РТТ100-60, ASI100-60 и “приведенный” показатель AIx-75, пересчитанный для ЧСС=75 уд/мин.

Изменчивость указанных показателей анализировали в течение суток.

Всем больным выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по унифицированному протоколу одним исследователем на ультразвуковом (УЗ) сканере «АЛОКА» (Япония) с определением основных показателей внутрисердечной гемодинамики.

В качестве другого показателя оценки ригидности артерий исследовалась аортальная скорость распространения пульсовой волны (аоСРПВ) УЗ методом, для чего проводили синхронизированную с ЭКГ запись спектра скоростей потока в нисходящей аорте из супрастернального доступа, а затем в брюшной аорте на уровне ее бифуркации. СРПВ определяли на отрезке аорты от ее дуги до точки бифуркации [14].

Для оценки антитромбогенной – антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической, активности сосудистой стенки использовалась манжеточная проба (МП) по методу В.П. Балуда и др., 1988 [15].

Агрегацию тромбоцитов определяли при помощи лазерного анализатора агрегации «Биола», г. Москва. В качестве индуктора агрегации использовался аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2,5 мкМ. Прогрессивную активность антитромбина III и фибринолитическую активность (стимулированный XII-а зависимый эуглобулиновый лизис) плазмы определяли с помощью набора реактивов фирмы «Технология-Стандарт». Суммарную антиагрегационную и фибринолитическую активность сосудистой стенки (ААСС и ФАСС) выражали в виде индексов – отношение показателей степени агрегации тромбоцитов и времени фибринолиза до и после окклюзии сосудов плеча, суммарную антикоагулянтную активность сосудистой стенки (АКАСС) – индексом в виде частного от деления прогрессивной активности антитромбина III после наложения манжеты на его активность до наложения манжеты.

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) с применением УЗ высокого разрешения на аппарате «MEDISON ЕКО 7».

ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра (D) плечевой артерии (ПА) на 60 сек после ПРГ, выраженное в %. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) определяли в пробе с нитроглицерином [16].

Для оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), которую определяли на 1 см проксимальнее бифуркации дуплексном методом на аппарате MEDISON ЕКО 7.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде  $M \pm SD$  и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)] если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных

Таблица 2

## Метаболический профиль женщин, включенных в исследование

Показатели	I гр. (n=36)	II гр. (n=28)	ГК (n=30)
ОХС, ммоль/л	5,6±0,6	5,5±0,5	5,2±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±0,7	3,2±0,6	3,1±0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26±0,16	1,30±0,10	1,28±0,13
ТГ, ммоль/л	2,3±0,3	2,1±0,3	2,0±0,3
ТГ/ЛВП	2,0±0,5	1,6±0,2	1,6±0,4
Глюкоза крови венозная тощаковая, моль/л	5,5±0,6	5,3±0,6	5,1±0,5
МК, моль/л	286,5±68	326,1±71	324±70

показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался  $p < 0,05$ .

### Результаты

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

У женщин, которым назначали ЗГТ, по сравнению с женщинами ГК, наступление менопаузы отмечалось достоверно в более раннем возрасте.

Несмотря на выявленные отличия по показателю ИМТ у женщин обеих гр. по сравнению с пациентками ГК, достоверных отличий по показателям, характеризующих АО, выявлено не было.

Достоверные отличия между гр. в частоте диагностики МС также отсутствовали более чем у половины женщин в наблюдаемых гр. был диагностирован МС.

Результаты исследования метаболического профиля женщин, включенных в исследование, представлены в таблицах 2.

Исходные достоверные отличия между гр. по изучаемым показателям отсутствовали.

Наиболее благоприятные изменения в липидном спектре крови отмечены в гр. женщин, получавших Милдронат и в гр. ЗГТ.

ЭЗВД, %

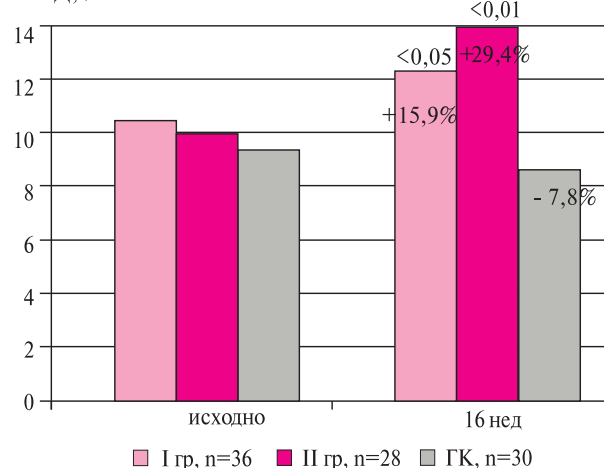


Рис. 1. Результаты исследования ЭЗВД (%) у женщин на фоне Милдроната и ЗГТ.

В I гр. женщин к окончанию исследования отмечено достоверное уменьшение содержания триглицеридов (ТГ) в крови с  $2,3 \pm 0,3$  до  $1,9 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ) и отношения ТГ/липопротеины высокой плотности (ЛВП) с  $2,0 \pm 0,5$  до  $1,52 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ), тенденция к уменьшению общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и увеличения ХС ЛВП.

Во II гр. к окончанию исследования отмечено достоверное увеличение ХС ЛВП с  $1,30 \pm 0,10$  до  $1,34 \pm 0,12$  моль/л ( $p < 0,05$ ), уменьшение уровня ТГ крови с  $2,1 \pm 0,3$  до  $1,9 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) и отношения ТГ/ЛВП с  $1,60 \pm 0,2$  до  $1,36 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ), тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП.

В ГК к окончанию исследования отмечались противоположные изменения — повышение ОХС с  $5,2 \pm 0,9$  до  $5,6 \pm 0,8$  ммоль/л, ХС ЛНП с  $3,1 \pm 0,5$  до  $3,3 \pm 0,8$  ммоль/л, отношения ТГ/ЛВП с  $1,60 \pm 0,4$  до  $1,66 \pm 0,5$  и снижение ХС ЛВП с  $1,28 \pm 0,13$  до  $1,22 \pm 0,18$  ммоль/л (различия недостоверны).

Достоверная динамика уровня МК и глюкозы крови в гр. обследуемых женщин за весь период наблюдения отсутствовала.

Исходных достоверных отличий между гр. по величине ТКИМ ОСА выявлено не было. У женщин I гр. ТКИМ справа составила —  $0,80 \pm 0,1$  мм, слева —  $0,81 \pm 0,1$  мм, во II гр. женщин справа —  $0,82 \pm 0,1$  мм, слева —  $0,83 \pm 0,1$  мм, у женщин ГК данный показатель справа —  $0,81 \pm 0,1$  мм, слева —  $0,82 \pm 0,1$  мм.

Около четверти обследованных женщин в каждой гр. имели увеличение ТКИМ ОСА выше нормативных величин — у 11 (28,9%) пациенток I гр., у 8 (28,6%) женщин II гр. и у 8 (26,7%) женщин из ГК (различия между гр. недостоверны).

Достоверная динамика величины ТКИМ ОСА в гр. терапии милдронатом за весь период наблюдения отсутствовала. К окончанию исследования ТКИМ составила справа  $0,80 \pm 0,1$  мм, слева —  $0,80 \pm 0,1$  мм. У женщин в гр. комбинированной терапии эстрадиолом с ДРСП к окончанию исследования отмечено уменьшение ТКИМ ОСА справа на  $0,01$  мм ( $p > 0,05$ ) и слева на  $0,02$  мм ( $p < 0,05$ ). В ГК к окончанию исследования имела место противоположная динамика — увеличение ТКИМ ОСА справа на  $0,02$  мм и  $0,01$  мм слева ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	Исходно	16 нед	исходно	16 нед	исходно	16 нед
Агрегация тромбоцитов, % (до/после МП)	70,3±22,1 68,6±24,1	63,4±12,4 54,0±18,6*	69,5±24,8 68,7±28,2	70,4±11,2 71,4±13,3	73,0±25,5 74,1±23,2	60,0±8,7 78,9±17,0**
Индекс АААСС (у.е.)	1,1±0,4	1,3±0,5 (p<0,06)	1,0±0,3	0,99±0,1	1,1±0,2	0,95±0,3 (p<0,07)
Активность антитромбина III, % (до/после МП)	97,6±10,3 9,8±10,0**	98,0±9,3 104,7±12,2*	98,6±10,3 103,3±10,1**	95,5±9,3 104,5±6,0*	97,2±7,9 107,0±8,4**	105,0±8,0 110,5±12,1*
Индекс АКАСС (у.е.)	1,0±0,1	1,1±0,06	1,0±0,1	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1
Фибринолиз, мин (до/после МП)	6,3±2,3 5,2±2,0	4,7±1,4 4,6±1,4	5,8±2,0 5,4±1,8	6,4±1,8 4,7±1,6	7,0±2,8 5,7±2,6	5,6±1,7 5,5±1,7
Индекс ФАСС (у.е.)	1,1±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1
Фибриноген, г/л	3,3±0,5	2,8±0,6##	3,2±0,4	3,0±0,4	3,0±0,6	3,5±0,9##

Примечание: \* – уровень значимости различий до и после компрессии сосуда (\*–p<0,05; \*\*–p<0,01); ## – уровень значимости различий к окончанию исследования (#–p<0,05; ##–p<0,01).

У 44 (46,8%) постменопаузальных женщин было зафиксировано снижение ЭЗВД ПА, что указывает на нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и служит проявлением ЭД.

Динамика ЭЗВД ПА у женщин, включенных в исследование, представлена на рисунке 1.

Исходные достоверные отличия в степени ЭЗВД у женщин в обследуемых гр. отсутствовали.

У женщин I гр. на фоне приема препарата Милдронат к окончанию исследования выявлена достоверная динамика роста ЭЗВД ПА – увеличение Д ПА по сравнению с исходным уровнем составило 15,9% (p<0,05).

Более выраженная положительная динамика ЭЗВД к окончанию исследования отмечена в гр. женщин, получавших ЗГТ – прирост Д ПА по сравнению с исходным уровнем составил 29,4% (p<0,01).

У женщин в ГК к окончанию исследования отмечалось недостоверное снижение ЭЗВД на 7,8% по сравнению с исходным уровнем.

Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА, отражающая в основном структурные изменения медиальной оболочки артерии, у женщин обеих гр. достоверно не различалась.

Результаты исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ представлены в таблице 3.

Исходных достоверных различий АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов до и после проведения МП между исследуемыми гр. женщин не отмечено.

Результаты МП свидетельствуют о сниженной АААСС. К окончанию исследования АААСС у женщин в разных гр. существенно и значимо отличалась. У женщин I гр. на фоне приема Милдроната отмечено уменьшение проявлений ЭД и восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки. В этой гр. женщин после проведения МП выявлено снижение агрегации тромбоцитов на 14,9% и отчетливая тенденция к увеличению

индекса АААСС с 1,1±0,4 до 1,3±0,5 у.е. Во II гр. женщин после проведения МП существенная динамика агрегации тромбоцитов отсутствовала, отмечено недостоверное снижение индекса АААСС. У женщин ГК к окончанию исследования произошло дальнейшее снижение АААСС – после проведения МП отмечено увеличение агрегации тромбоцитов на 3% и снижение индекса АААСС с 1,1±0,2 до 0,95±0,3 у.е. Исходно, средние значения прогрессирующей активности антитромбина III в обследуемых гр. значимо не отличались и соответствовали принятым в лаборатории нормальным показателям. В ответ на окклюзию сосудов у женщин обследуемых гр. достоверно увеличилась прогрессирующая активность антитромбина III: на 2,2% у пациенток I гр. и 4,6% у женщин во II гр. Достоверных отличий АКАСС у женщин I и II гр. выявлено не было. В ГК после проведения МП отмечался наибольший антикоагулянтный ответ сосудистой стенки – увеличение активности антитромбина III на 9,2% и достоверно более высокие значения индекса АКАСС по сравнению с I гр. обследуемых.

Несмотря на однотипную реакцию в ответ на окклюзию сосудов динамика этих изменений у обследуемых женщин была существенно ниже, чем у здоровых лиц, что может указывать на снижение антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия.

К окончанию исследования АКАСС у женщин обследуемых гр. существенно не отличалась и характеризовалась достоверным увеличением прогрессирующей активности антитромбина III на 6,4% у пациенток I гр., 8,6% у женщин II гр. и 5% в ГК. Отмечена тенденция к увеличению индекса АКАСС у женщин в гр. приема Милдроната и ЗГТ.

Исходно, фибринолитическая активность плазмы крови у женщин обследуемых гр. значимо не отличалась и соответствовала принятыми в лаборатории показателям нормы. После кратковременной окклюзии сосудов фибринолитическая активность крови у обследованных женщин оставалась

Таблица 4

## Результаты СМ АД на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	исходно	16 нед	исходно	16 нед	исходно	16 нед
Среднее САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	123,7±15,0	118,6±12,1***	130,1±12,7	121,4±7,8***	129,5±6,6	129,0±9,0
Среднее САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	127,3±15,8	121,1±11,8***	135,8±10,3	124,0±7,5***	132,3±5,8	131,1±6,9
Среднее САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	117,0±14,2	115,1±15,4	125,3±17,0	116,4±13,3*	123,8±9,8	128,0±10,0
Среднее ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	75,2±6,3	72,9±6,5**	82,6±6,7	75,7±4,1***	78,0±4,0	79,0±5,3
Среднее ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	78,1±6,4	74,2±5,8***	84,8±5,7	78,2±4,8***	80,0±4,6	81,1±3,3
Среднее ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	67,9±7,7	68,1±8,0	73,6±7,2	71,2±5,9	75,5±6,1	74,1±6,1
Вар САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	11,8±2,5	10,9±2,2**	13,8±1,8	12,2±2,3***	12,1±1,3	13,5±1,2
Вар САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	11,0±2,7	10,3±2,2*	13,0±3,0	11,5±2,8***	11,3±1,3	11,6±1,0
Вар САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	9,1±2,1	8,7±1,9	11,9±2,7	11,6±3,3	10,1±2,9	12,3±2,7
Вар ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	10,4±2,0	9,3±2,0**	10,7±1,2	9,2±1,7***	9,4±1,3	9,1±1,1
Вар ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	9,6±2,2	8,8±2,1	10,0±2,0	8,2±1,5***	8,7±1,7	8,8±1,7
Вар ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	7,8±1,9	7,5±1,8	9,7±1,3	8,9±1,8	8,7±1,1	8,0±1,3

Примечание: \* – уровень значимости различий к окончанию исследования (\*—p&lt;0,05; \*\*—p&lt;0,01; \*\*\*—p&lt;0,001).

Таблица 5

## Результаты СМ артериальной жесткости на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	исходно	16 нед.	исходно	16 нед.	исходно	16 нед.
ПАД, мм рт.ст.	48,2(42;53)	45,7(40;48)*	49,4(41;53)	45,6(40;54)**	50,0(49;59)	55,1(48,2;62)
AIx, %	-13,9(-23;-4,8)	-12,6(-20;-2,8)	-14,7(-20;-22)	-13,5(-28;-5)*	-11,3(-22,1;0,1)	-2,7(-10;4,6)**
AIx -75, %	-23,6(-20;-32)	-25,3(-36;-15)	-15,5(-30;-8,3)	-24(-30;-11)*	-31,5(-38;-10)	-20,5(-30;-13)*
ASI, у.е.	145,7(125,4;160,4)	152(120,2;180)	147(130;180)	144(128;160)	146,4(126;195)	164,8(130;199)
ASI100-60, у.е.	141(120;168)	135(114;145)	142,5(128;160)	133,2(120;165)	122,5(118;130)	129,5(120;139)
РТТ2, мс	96,1(89,2;103,8)	100(93,8;105)	101,5(90;110)	100,8(85;110)	110,5(98,1;117,8)	106,8(91;112,2)*
РТТ2100-60, мс	100,6(89;120)	111,3(89;124)*	108,5(98;122)	112(101;120)	112(85;130)	110(80;132)
AASI, у.е.	0,363(0,27;0,41)	0,340(0,27;0,36)	0,460(0,32;0,60)	0,425(0,32;0,53)*	0,446(0,41;0,48)	0,455(0,42;0,50)

Примечание: \* – уровень значимости различий к окончанию исследования (\*—p&lt;0,05; \*\*—p&lt;0,01).

без изменений, что может указывать на сниженную способность сосудистой стенки синтезировать и выделять в кровоток компоненты системы фибринолиза, поддерживающие его активность. К окончанию исследования достоверной динамики ФАСС у женщин в обследуемых гр. выявлено не было.

Исходные различия в уровне фибриногена в обследуемых группах отсутствовали.

К окончанию исследования была отмечена отчетливая тенденция к его снижению у пациенток в гр. Милдроната с 3,2±0,4 до 3,0±0,4 г/л, достоверное уменьшение фибриногена крови у женщин в гр. ЗГТ с 3,33±0,5 до 2,8±0,6 г/л (p<0,01), и достоверное увеличение этого показателя у женщин ГК с 3,0±0,6 до 3,5±0,9 г/л (p<0,01).

Результаты СМАД у женщин на фоне различной терапии представлены в таблице 4.

Исходно, достоверных отличий между изучаемыми группами по уровню САД<sub>24,д,н</sub> и ДАД<sub>24,д,н</sub> нет. Средние показатели САД и ДАД при СМАД у женщин обеих гр. не превышали общепринятые нормальные величины. К окончанию исследования динамика показателей СМАД у женщин в I и II гр. была однотипной и существенно отличалась от

ГК. В I гр. отмечено достоверное снижение САД<sub>24,д</sub> на 5,1 и 6,2 мм рт.ст. и тенденция к снижению САД<sub>н</sub>. Во II гр. отмечена достоверная и несколько более выраженная динамика снижения САД<sub>24,д,н</sub> на 8,7, 11,8 и 8,9 мм рт.ст., соответственно. У женщин I гр. к окончанию исследования отмечено достоверное снижение ДАД<sub>24,д</sub> на 2,3 и 3,9 мм рт.ст. и отсутствие динамики ДАД<sub>н</sub>. Несколько более выраженная динамика была отмечена в гр. женщин, принимавших ЗГТ, — отмечено достоверное снижение ДАД<sub>24,д</sub> на ,9 и 6,6 мм рт.ст., соответственно, и тенденция к снижению ДАД<sub>н</sub>. У женщин в ГК достоверной динамики САД<sub>24,д,н</sub> и ДАД<sub>24,д,н</sub> к окончанию исследования выявлено не было. К 16 нед. в I и II гр. получено достоверное снижение Вар САД<sub>24,д</sub> и ДАД<sub>24,д</sub> и отсутствие таковой у женщин ГК.

Исходных достоверных отличий аоСПВ не было.

К окончанию исследования динамика изучаемого показателя у женщин I и II гр была однотипной и существенно отличалась от ГК.

У пациенток I гр. к окончанию исследования снизилась аоСПВ с 7,2±1,6 до 6,9±1,3 м/с, во II

гр. — с  $7,1 \pm 1,2$  до  $6,3 \pm 1,3$  м/с и увеличился изучаемый показатель с  $7,4 \pm 1,8$  до  $8,0 \pm 1,7$  в ГК (динамика изменений была недостоверной и носила характер тенденции).

Полученные результаты вполне согласуются с данными СМ артериальной жесткости (таблица 5).

Исходных достоверных отличий между группами обследованных пациенток по показателям, характеризующих жесткость сосудистой стенки при СМ выявлено не было. Нормативы для перечисленных показателей при СМАД пока являются предметом исследований. В настоящей работе были использованы нормативы, установленные при однократных измерениях, которые применимы к средним значениям величин, полученных за время мониторингирования.

У женщин I и II гр. к окончанию исследования отмечалось достоверное уменьшение пульсового АД (ПАД) на 2,5 и 3,8 мм рт.ст., соответственно, и увеличение этого показателя на 5,1 мм рт.ст. у пациенток ГК.

К окончанию наблюдения в гр. женщин, принимавших ЗГТ, наблюдали достоверную положительную динамику, характеризующуюся уменьшением амплитуды отраженной ПВ (уменьшение  $A_{Ix}$  и  $A_{Ix-75}$ ).

Схожая тенденция зафиксирована у пациенток на фоне приема Милдроната и явно противоположная динамика у женщин из ГК — достоверное увеличение  $A_{Ix}$  и  $A_{Ix-75}$ .

Аналогичную динамику отметили при изучении другого показателя, ASI, напрямую зависящего от СПВ. У женщин I и II гр. произошло увеличение  $P_{TT_2}$  (достоверно у женщин в гр. Милдроната) и уменьшение этого показателя в ГК.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений показателя ASI у женщин обследуемых гр., у пациенток I и II гр. имела место отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и некоторое его повышение у женщин из ГК.

Аналогичные изменения были выявлены при изучении динамики AASI — на фоне приема Милдроната существовала отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и достоверное его снижение у женщин, принимавших ЗГТ. В ГК, напротив, отмечено недостоверное увеличение AASI.

## Обсуждение

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При его приеме увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина. Преимущества Милдроната заключаются в том, что последний опосредованно тормозит  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, препятствуя их транспорту. При этом, при приеме Милдроната в митохондриях не

увеличивается концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, которые при активации свободно-радикальных процессов служат источником образования токсических липопероксидов.

Милдронат активирует наиболее важные ферменты цикла аэробного окисления глюкозы — гексокиназу и пируватдегидрогеназу, вовлекающие в процесс окисления глюкозу и другие гексозы и предотвращая образование лактата [17,18].

В доступной литературе отсутствовали сообщения о влиянии Милдроната на метаболический профиль, структурно-функциональное состояние сосудистой стенки и жесткость артерий при СМ у женщин менопаузального периода в сравнении с ЗГТ — метода выбора лечения климактерических нарушений.

Некоторыми исследователями было показано на фоне приема Милдроната уменьшение содержания ХС ЛНП, снижение уровня ТГ и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), повышение связывания ЛНП с рецепторами аполипопротеина (апо)В100 [18,19]. Неблагоприятные атерогенные изменения в липидном спектре крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают обоснованным использование с целью коррекции таких нарушений Милдроната. В проведенном исследовании на фоне приема Милдроната отмечены достоверное уменьшение содержания ТГ в крови и отношения ТГ/ЛВП, отчетливая тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП и увеличения ХС ЛВП. Обнаруженные благоприятные сдвиги в липидном спектре крови на фоне терапии Милдронатом имеют большое значение, т.к. некоторые авторы отмечают, что у женщин большее прогностическое значение в развитии заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, имеет низкий уровень ХС ЛВП и повышение ТГ [20]. В недавно выполненном исследовании было показано, что уровни ТГ и отношение ТГ/ХС ЛВП являются мощными независимыми предикторами раннего развития атеросклероза [21].

С возрастом эндотелиальная функция ухудшается как у мужчин, так и у женщин, в результате чего нарушаются процессы вазодилатации. У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК сосудов [5]. Недавно опубликованы данные, свидетельствующие о том, что приливы являются маркером неблагоприятных сосудистых изменений у женщин, поскольку при наличии выраженных приливов отмечалось снижение вазодилатации,

вызванной кровотоком, и более значительные показатели кальцификации коронарных сосудов [22]. Женщины, жалующиеся на приливы, демонстрировали статистически значимо более высокие уровни САД не только в дневные часы, но и при СМ этого показателя, характеризовались менее благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска (ССР) [23,24].

У женщин в пери- и постменопаузе нарушается 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 [5,25]. ЭД и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет инсулинорезистентность (ИР), являющуюся следствием дефицита эстрогенов и МС.

Повышенное количество СЖК при АО 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 свободно-радикального 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, способствует прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудах [7].

Результаты многих популяционных исследований подтвердили важное значение, выявленного при УЗИ повышения ТКМ ОСА как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в т.ч. высокой вероятности вовлечения коронарных артерий (КА) [26].

В крупном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) в течение более чем 6-летнего наблюдения за пациентами изучены распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения СА в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Вероятность инсульта (МИ) у женщин с ТКМ  $\geq 1$  мм превосходила этот показатель у участниц с ТКМ  $\leq 6$  мм в 8,5 раз, у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска МИ только в 3,6 раза [27].

В этой связи Милдронат может служить препаратом выбора, т.к. с одной стороны, он модулирует выработку NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны, уменьшает ОС и окисление липидов, снижая тем самым проявления ЭД.

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.  $\gamma$ -бутиробетамин 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 ЭЗВД, препятствует ремоделированию сосудистой стенки. Эти же механизмы имеют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [18,28,29].

В представленном исследовании на фоне приема Милдроната отмечено уменьшение проявлений ЭД и восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки, заключавшееся в увеличении Д ПА по сравнению с исходным уровнем на 15,9% ( $p < 0,05$ ), снижение агрегации тромбоцитов на 14,9% после проведения МП, отчетливая тенденция к увеличению индекса ААСС с  $1,1 \pm 0,4$  до  $1,3 \pm 0,5$  у.е. и снижение фибриногена крови с  $3,2 \pm 0,4$  до  $3,0 \pm 0,4$  г/л.

Не менее важным механизмом положительного эффекта Милдроната на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки является его влияние на уровень АД.

В гр. женщин, принимавших Милдронат, отмечено достоверное снижение САД<sub>24,д</sub> и ДАД<sub>24,д</sub>, снижение Вар АД, что согласуется с результатами других исследований.

В некоторых исследованиях было показано, что применение Милдроната у больных АГ в сочетании с ИАПФ способствовало усилению антигипертензивного эффекта последнего, снижению показателей ИВГ, нормализации суточного профиля АД в большей степени, чем монотерапия ИАПФ [29,30].

Известно, что у женщин в раннем постменопаузальном периоде определяется повышенная реактивность сосудов на норадреналин, что вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую Вар АД<sub>24</sub> [9].

Результаты исследования, указывающие на достоверное снижение САД<sub>24</sub> и ДАД<sub>24</sub>, а также Вар АД<sub>24</sub> и преимущественно в дневные часы (активный период времени) представляются крайне важными, и могут косвенным образом отражать уменьшение проявлений вегетативной дисфункции и восстановление центральных механизмов регуляции АД на фоне терапии Милдронатом. В последние годы одним из интенсивно исследуемых направлений является изучение роли сосудистой стенки в патогенезе АГ.

С одной стороны, дисфункция сосудистого эндотелия вследствие эстрогенового дефицита вызывает нарушение баланса вазоактивных медиаторов с преобладанием выработки вазоконстрикторов и снижении секреции вазодилататоров, особенно NO, что способствует еще большему повышению АД. С другой стороны, АГ и дефицит эстрогенов приводят к развитию процессов сосудистого ремоделирования, отражением которых служит повышение ригидности сосудистой стенки [8,9]. Повышенное АД влияет на жесткость сосудистой стенки двояким образом. Увеличение гидродинамического давления на стенку сосуда в момент повышения АД способствует росту артериальной жесткости, а постоянная повышенная гемодинамическая нагрузка на сосудистую стенку повреждает эластин, приводит к ЭД и запускает процессы ремоделирования сосудистой стенки, способствует развитию атеросклероза и, как следствие, повышению артериальной ригидности [31,32]. Отмеченное в исследовании на фоне терапии Милдронатом уменьшение проявлений ЭД и снижение АД сочетались с отчетливой тенденцией к уменьшению показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки. В настоящее время СПВ как наиболее надежный показатель, характеризующий повышение артериальной ригидности, является независимым предиктором ССС и на сегодня включен в качестве оценочного маркера доклинического поражения сосудов [31]. Несмотря на отсутствие достоверной динамики изучаемого показателя у женщин в гр. приема Милдроната и ЗГТ к окончанию исследования была отмечена отчетливая тенденция к снижению аоСПВ по сравнению с женщинами ГК.

Аналогичные изменения были выявлены при изучении показателей, характеризующих артериальную ригидность при СМ.

К окончанию исследования динамика показателей, отражающих артериальную жесткость при СМ, у женщин I и II гр. была схожей, хотя и более выраженной у женщин, принимавших ЗГТ. У пациенток из ГК она носила явно противоположный характер. У женщин на фоне приема Милдроната и ЗГТ к окончанию исследования отмечалось достоверное уменьшение ПАД, снижение амплитуды отраженной ПВ (достоверное в гр. ЗГТ), увеличение ВРПВ, что имеет важное клиническое значение.

В ряде исследований была отмечена высокая прогностическая значимость ПАД как независимого показателя ССС [33]. Повышение ПАД ассоциируется с увеличением жесткости магистральных артерий и сопровождается ростом амплитуды волны отражения. AIx — показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение ПАД. Основными факторами, определяющими данный показатель, служат ригидность аорты и периферическое

сопротивление [34,35]. Величина AIx потенциально может рассматриваться как критерий величины ССР. Однако, учитывая влияние на данный показатель различных переменных, его практическое значение как критерия риска продолжает уточняться [33], и в работе был использован AIx-75, %, пересчитанный для ЧСС=75 уд/мин. ASI является динамической физиологической величиной, отражающей артериальную ригидность, и зависит от структурных изменений артерий, уровня АД и сосудистого тонуса. В настоящее время значимость этого показателя продолжает уточняться, однако, накопленные данные указывают на его возможную прогностическую роль в оценке ССР, наряду с такими традиционными ФР, как уровень АД, курение и ГХС, особенно у тех пациентов, где при обычном обследовании не выявлено поражение органов-мишеней (ПОМ) [33]. Несмотря на отсутствие достоверных изменений этого показателя у женщин обследуемых гр., у пациенток I и II гр. отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и некоторое его повышение у женщин ГК.

В 2006г был введен показатель AASI, который коррелировал с аортальной СПВ, ПАД, AIx [36]. В ряде исследований была показана его высокая прогностическая значимость как предиктора сердечно-сосудистой смертности.

В настоящей работе у пациенток на фоне приема Милдроната отмечена отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и достоверное его снижение в гр. ЗГТ. В ГК напротив отмечено недостоверное увеличение AASI.

В отличие от аортальной аоСПВ — как показателя, наиболее точно характеризующего жесткость аорты, AIx, ASI ПА и AASI — косвенные показатели артериальной жесткости. Эти показатели следует анализировать в комбинации, поскольку они отражают различные аспекты артериальной ригидности. Комплексная оценка ригидности артерий при СМАД позволяет не только стратифицировать больных по риску ССС, особенно у тех пациентов, где при обычном обследовании не выявляются ПОМ, а при использовании традиционных способов стратификации риска: оценка по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation), Фременгемской шкале, оценочный ССР занижен, но также может использоваться для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген — 1 мг 17В-эстрадиола и 2мг ДРСП выбрана была не случайно для использования в этом исследовании.

Во втором пересмотре Рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению МС в главе, посвященной менопаузальному МС и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации эстрадиола с ДРСП, как преимущественной для женщин в постменопаузе

с МС. ДРСП — новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время. Результаты работы в целом продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ на метаболический статус, суточную динамику и Вар АД, структурно-функциональное состояние артерий. ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды [37].

В то время как в течение первого года приема других препаратов *per os* для ЗГТ отмечается некоторое повышение уровня САД, и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антиминералокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с АГ как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными препаратами (АГП) [38]. У женщин, принимавших ЗГТ, к окончанию исследования достоверно снизилось САД<sub>24,д,н</sub>, отмечено достоверное снижение ДАД<sub>24,д</sub>, снижение ДАД<sub>н</sub> носило характер тенденции. Аналогичные изменения касались Вар АД — достоверное снижение Вар САД<sub>24,д</sub> и ДАД<sub>24,д</sub>.

В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин с АГ в постменопаузе. У женщин с нормальным уровнем АД значимых изменений показателей АД не выявлено [39]. В проведенном исследовании у женщин с исходным уровнем среднесуточного САД  $\leq 130$  мм рт.ст. ( $n=10$ ), никакого изменения в уровне САД не зарегистрировано в течение всего периода приема ЗГТ ( $115,9 \pm 6,6$  мм рт.ст. исходно и  $113,8 \pm 6,2$  мм рт.ст. после 12 мес. терапии). Однако у женщин с пограничным уровнем САД  $\geq 130$  мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с  $140,0 \pm 6,8$  мм рт.ст. до  $120,0 \pm 8,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Аналогичная динамика отмечена по уровню среднесуточного ДАД. У женщин с исходным уровнем среднесуточного ДАД  $\leq 80$  мм рт.ст. ( $n=15$ ), достоверных изменений в уровне ДАД не было зарегистрировано в течение всего периода терапии ( $73,1 \pm 3,6$  мм рт.ст. исходно и  $71,2 \pm 4,1$  мм рт.ст. после 12 мес. терапии). Однако у женщин с пограничным уровнем ДАД  $\geq 80$  мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с  $85,7 \pm 5,1$  мм рт.ст. до  $71,1 \pm 3,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Таким образом, можно судить о «нормализующем» влиянии комбинации эстрадиола и ДРСП на уровень АД —

его снижение у больных с повышенным АД и отсутствие влияния на уровень АД у больных при нормальных его значениях.

Не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференциацию адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе [37]. У женщин на фоне ЗГТ к окончанию исследования отмечены благоприятные изменения в липидном спектре крови, заключавшиеся в достоверном увеличении ХС ЛВП, уменьшении уровня ТГ крови и отношения ТГ/ЛВП, тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП.

В ряде исследований было показано, что в постменопаузе возрастает содержание фибриногена крови, а применение ЗГТ ассоциируется со снижением его уровня, что так же было отмечено в представленной работе [40]. Фибриноген относится к белкам «острой фазы» и определяет в значительной степени вязкость крови и плазмы, а также интенсивность агрегации тромбоцитов, поэтому гиперфибриногенемия является фактором высокого тромбогенного риска.

В исследовании отмечено достоверное уменьшение фибриногена крови у женщин в гр. ЗГТ.

Не менее важным свойством комбинированной терапии эстрадиолом с ДРСП рассматривается способность улучшать структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, уменьшать артериальную жесткость, что может быть связано как с непосредственным влиянием эстрогенов на функциональную активность эндотелия, так и с антиминералокортикоидными свойствами ДРСП. Способность ДРСП снижать АД, препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влиять на липидные изменения крови и выраженность симптоматики МС может быть еще одним механизмом эффективного влияния препарата на структурно-функциональное состояние сосудов.

У женщин в гр. ЗГТ к окончанию исследования уменьшилась ТКМ ОСА справа на  $0,01$  мм ( $p > 0,05$ ) и слева на  $0,02$  мм ( $p < 0,05$ ), снизились показатели ЭД — увеличение ЭЗВД ПА на  $29,4\%$  по сравнению с исходным уровнем составил  $29,4\%$  ( $p < 0,01$ ). У пациенток этой группы отмечено снижение аоСПВ с  $7,1 \pm 1,2$  до  $6,3 \pm 1,3$  м/с и уменьшение показателей, отражающих артериальную жесткость при СМ.

Важным результатом представленного исследования является тот факт, что при прямом сравнении с ЗГТ Милдронат показал схожее влияние на метаболический профиль и параметры структурно-функционального состояния сосудистого русла, что

может стать новым направлением в его использовании у женщин менопаузального периода с климактерическими расстройствами.

## Заключение

Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода, диктует необходимость поиска новых подходов лечения этих нарушений.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки

структурно-функционального состояния сосудистой стенки позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССС, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска оценочный ССР занижен и может использоваться для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Новым направлением коррекции системных метаболических и функциональных сосудистых нарушений у женщин с климактерическими расстройствами может стать использование препарата Милдронат.

## Литература

1. 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.
2. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85(4):447-52.
3. Smetnik VP, Shestakova IG. Menopause and cardiovascular system. *Ter Arkh* 1999; 71(10): 61-5. Russian (Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер архив* 1999; 71(10): 61-5).
4. Stevenson JQ, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
5. Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
7. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
8. Mychka VB, Tolstov SN. Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(3):72-76. Russian (Мычка В.Б., Толстов С.Н. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(3) :72-6).
9. Salov IA, Tolstov SN, Mychka VB, et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2011; 2:24-31. Russian (Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. *Акушерство и гинекология* 2011; 2: 24-31).
10. Zotova IV, Zatejnikov DA, Sidorenko BA. Synthesis of Nitric Oxide and Development of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2002;42(4): 58-65. Russian (Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология* 2002; 42(4): 58-65).
11. Dzerve Ya, Pozdnyakov YuM. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. *Russian Journal of Cardiology* 2011;1(87):49-55. Russian (Дзерве, В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом. *Российский кардиологический журнал* 2011; 1(87): 49-55).
12. Mikhin VP, Pozdnyakov YuM, Khlebodarov FE, Koltsova ON. Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(1): 96-103. Russian (Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(1): 96-103).
13. Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Lukina YV, et al. Кутишенко Н.П. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005;2:37-42. Russian (Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; 2: 37-42).
14. Perekokin Yu N, Shilo BYu, Gendlin GE. Pulse wave velocity and aortic compliance in patients on maintenance hemodialysis: relationship with risk factors, cardiac calcification and intracardial hemodynamics. *Nephrology and Dialysis* 2004; 6(1): 36-9. Russian (Перекокин Ю. Н., Шило В. Ю., Гендлин Г. Е. и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: ее связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2004; 6(1): 36-9).
15. Baluda VP, Deyanov II. Determining the value of antithrombotic properties of the vascular wall in the prevention of thrombosis. *Kardiologiya* 1988; 28(5):103-5. Russian (Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромботических свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов. *Кардиология* 1988; 28(5): 103-5).
16. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23(1): 7-17.
17. Scarda I, Dzerve V, Klincare D, et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure. *Ist Intern. Meet. «Heart Failure 95»: Abstr.* (Apr.1-4 1995, Amsterdam):10.
18. Mikhin VP, Khlebodarov FE. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology* 2010;4: 83-92. Russian (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал* 2010;4: 83-92).
19. Sergienko IV, Kukharchuk VV, Gabrusenko SA. The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3: 10-4. Russian (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. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3: 10-4).
20. Van Beresteijn ECH, Korevaar JC, Huijbregts PCW. Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal studi. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 383-92.
21. Protasio Lemos Da Luz, Desiderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior, Pedro Lemos, Antonio Carlos Palandri Chagas. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1640-3.
22. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1): 32-5.

23. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, et al. Hot flushes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007; 14: 308-15.
24. Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, et al. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010; 66: 285-90.
25. Bystrova MM, Britov AN, Gorbunov VM. HRT in women with hypertension in the peri-and postmenopause: hemodynamic effects. *Ter Arkh* 2001; 10: 33-8. Russian (Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер архив* 2001; 10: 33-8).
26. Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 469-74.
27. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: ARIC study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
28. Sergienko IV, Malakhov VV, Naumov VG. Antianginal and antiischemic efficacy mildronate in treatment in patients with coronary artery disease with stable exertional angina. *Kardiologiya* 2005; 2: 43-5. Russian (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).
29. Khelebdarov FE, Turikov PYu, Mikhin VP. Endothelial dysfunction and its correction with cytoprotectors in patients with stable effort angina and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 6(80): 34-8. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Тюрников П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6(80): 34-8).
30. Khelebdarov FE, Mikhin VP. Cytoprotector role in the management of arterial hypertension treated with enalapril. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 5: 46-50. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 46-50).
31. Lukyanov MM, Boitsov SA. Arterial wall rigidity as cardiovascular risk and prognostic factor in clinical practice. *Serdce* 2010; 3(53): 156-9. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. *Сердце* 2010; 3(53): 156-9).
32. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(7): 665-71.
33. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
34. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' Opinion and Review of the Data. *Hypertension* 2009; 54: 375-83.
35. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15: 24-30.
36. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47:365-70.
37. Ylikorkala O. Drospirenon-progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2005; 8 (suppl): 1-3.
38. Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, Solov'eva OA, Sahnovskaja MA. Influence of replaceable therapy 17beta-estradiol in a combination with drospirenone, on dynamics of arterial pressure, endotelium-dependent and endotelium-independent vasodilatation at women in a postmenopause. *Z Acus zen bolezni* 2007; V.LVI(2): 3-8. Russian (Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17В-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий – независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Журнал Акушерства и женских болезней* 2007; LVI (2): 3-8).
39. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double blind, randomized multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6): 716-27.
40. Mellahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostasis factors according to menopausal status and use of hormone-replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445-55.