

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-11-17>

## Кардиометаболическая и антиишемическая терапия при сердечно-сосудистой патологии и эстрогенодефиците

**М.М. Хабибулина**, кандидат медицинских наук  
Уральский государственный медицинский университет,  
Екатеринбург  
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

*Приводятся результаты исследования влияния терапии препаратом Милдронат® на функцию эндотелия периферических артерий и показатели безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией и дефицитом эстрадиола.*

*На основании исследования можно сделать вывод о том, что препарат Милдронат® хорошо переносится пациентами, является эффективным средством лечения: у пациенток отмечается положительное влияние препарата на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, а также кардиометаболический и антиишемический эффекты, обусловленные нормализацией метаболизма кардиомиоцитов. После лечения пациентки отмечают улучшение работоспособности, уменьшение симптомов физического и психического перенапряжения, повышение выносливости, улучшение качества жизни.*

**Ключевые слова:** кардиология, сердечно-сосудистая патология, эстрогенодефицит, эндотелиальная дисфункция, безболевая ишемия миокарда, Милдронат®.

**Для цитирования:** Хабибулина М.М. Кардиометаболическая и антиишемическая терапия при сердечно-сосудистой патологии и эстрогенодефиците. Вrach. 2022; 33 (11): 82–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-11-17>

Несмотря на прогресс в области ранней диагностики, лечения и профилактики, сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения во всем мире, в том числе и в России [1].

Ишемическое повреждение тканей является следствием нарушения микроциркуляции, запускающей каскад молекулярных и биохимических реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Развивается гипоксия клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, изменения сосудистого тонуса и повреждение эндотелия. Прогрессирование сердечно-сосудистой патологии сопровождается дисбалансом свободнорадикальных и окислительных процессов [2]. Образование свободных радикалов является главным механизмом повреждения клеток при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих в апоптозу [2]. Ишемически поврежденные клетки требуют своевременной коррекции возникающих нарушений и являются мишенью для комбинированной терапии, включающей антиоксиданты, антигипоксанты, энергокорректоры, цитопротекторы и вазодилататоры [3].

Выявленные взаимосвязи метаболизма свободных жирных кислот с риском смерти от сердечно-сосудистой

патологии привели к открытию нового класса препаратов — парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот. Данные препараты улучшают эффективность использования кислорода, защищают ткани от последствий окислительного стресса, обладают антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в клетках [3]. Одним из таких препаратов является препарат Милдронат® (Латвия), оказывающий комплексное воздействие на основные звенья патогенеза гипоксически-ишемического апоптоза. Милдронат® приводит к снижению концентрации карнитина, способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях благодаря активации аэробного гликолиза, предупреждает накопление токсичных продуктов β-окисления жирных кислот [4]. В результате действия препарата Милдронат® ишемизированный миокард переключается на преимущественное потребление глюкозы, что является более выгодным способом производства аденозинтрифосфата при недостатке кислорода и способствует выживанию клеток в условиях ишемии [5, 6].

Параллельно с этим защитным механизмом под действием Милдроната в организме вследствие уменьшения карнитина происходит усиленное образование γ-бутиробетаина, который начинает интенсивно индуцировать производство оксида азота — одного из более эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, вследствие чего становятся возможными такие эффекты, как улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных ангиотензином II спазмов сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. Благодаря этому препарат Милдронат® оказывает селективное действие на зону ишемии, не влияя на незатронутые ишемией участки, т.е. не вызывает эффект обкрадывания [4, 7].

Клинические наблюдения свидетельствуют об изменениях сердечно-сосудистой деятельности при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов. Общебиологическая роль эстрогенных гормонов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной сферы женского организма, их влияние распространяется на все системы, включая сердечно-сосудистую [8–10]. Предклимактерический период является переломным моментом в заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, что обусловлено рядом неблагоприятных изменений в организме женщины, развивающихся в условиях гормонального дисбаланса в данный период (повышение уровня АД, структурно-функциональная перестройка отделов сердца, развитие эндотелиальной дисфункции, изменение метаболизма в миокарде). Известно, что указанные осложнения могут быть обусловлены снижением уровня эстрогенов, изменением уровня других гормонов, в том числе повышением активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [11]. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может наряду с другими факторами способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений в этот период [12].

У женщин с АГ и измененным гормональным фоном наблюдается повышенная потребность гипертрофированного миокарда в кислороде, а также дисбаланс между гипертрофированным миокардом и сетью коронарных сосудов, повышение внутримиекардиального давления в левом желудочке (ЛЖ) и др. При этом ишемические явления у женщин с АГ и эстрогенодефицитом часто могут протекать в виде безболевой ишемии миокарда (ББИМ), так называемой «немой ише-

мии» [12–14], при которой изменения сегмента ST не сопровождаются болевым синдромом.

Цель исследования – изучить влияние терапии препаратом Милдронат® на функцию эндотелия периферических артерий и ББИМ у женщин с АГ и дефицитом эстрадиола.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия с целью оценить влияние препарата Милдронат® (в дозе 1,0 г [10 мл] в сутки внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходили на пероральный прием по 0,5 г – 2 раза в сутки в течение 8 нед) на функцию эндотелия периферических артерий, частоту эпизодов ББИМ были включены 27 женщин с АГ и эстрогенодефицитом; средний возраст – 48,70±2,54 года. Длительность заболевания АГ составляла в среднем 5,05±1,58 года. Средний уровень систолического АД (САД) – 157,88±7,3 мм рт. ст., средний уровень диастолического АД (ДАД) – 98,77±6,3 мм рт. ст.

**Критерии включения:** АГ (верификация диагноза проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению АГ); прогрессирующее снижение уровня эстрадиола (среднее значение – 0,19±0,04 пкг/мл) и прогрессирующее повышение уровня ФСГ в сыворотке крови (среднее значение – 26,75±1,19 МЕ/мл); дисфункция эндотелия периферических артерий (нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия); пациентки на постоянной основе получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (лизиноприл) в течение двух лет.

**Критерии исключения:** аллергическая реакция или побочные явления, возникавшие на фоне приема препаратов (любой давности); участие пациента в другом исследовании в настоящее время; дислипидемия; сахарный диабет; реноваскулярная патология.

Дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации по методике, предложенной D.S. Celermajer (1992), проводилось на ультразвуковом аппарате ESAOTE CARIS PLUS (фирма ESAOTE, Италия). С целью выявления ББИМ в исследуемой клинической группе проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием кардиомониторного комплекса Кардиотехника (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург) до лечения и через 8 нед после лечения.

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M±m). Различия считали достоверными при p<0,05.

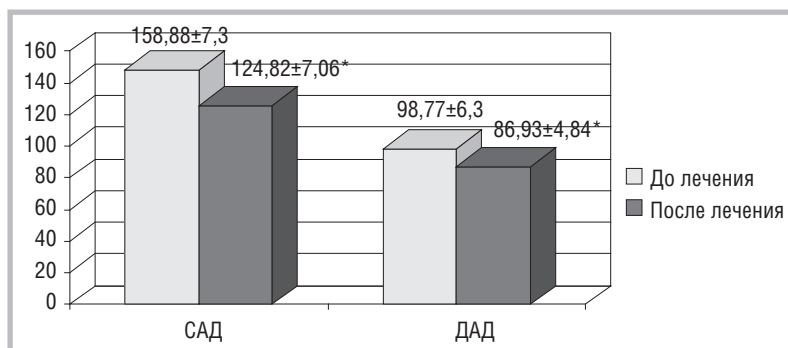
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследуемых к концу двухнедельного курса лечения уровни САД и ДАД достоверно снизились по сравнению с исходными значениями, а к концу 4–6 недели лечения – нормализовались и сохранялись на нормальном уровне до конца наблюдения (p<0,001) (см. рисунок).

При проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом наблюдалось достоверное увеличение показателей прироста диаметра плечевой артерии после лечения в сравнении с показателем до лечения – 7,7±1,7 и 5,9±0,6% соответственно (p<0,05). При этом следует отметить, что у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом при проведении пробы реактивной гиперемии на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии, в каждом втором случае (у 47,8%) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, свидетельствующий о доклинических признаках атеросклероза. После терапии инерционный тип вазомоторной реакции выявлялся лишь в каждом пятом случае (у 24,8%).

Анализ частоты появления ББИМ до лечения показал, что у всех пациенток с АГ и эстрогенодефицитом зарегистрированы эпизоды ББИМ. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у 8 пациенток после проведенной терапии эпизоды ББИМ не отмечались. ББИМ сохранялась у 19 женщин, но на фоне проводимого лечения отмечалось достоверное снижение (p<0,05) количества ее эпизодов (до лечения – 49,7±8,2 эпизодов; после лечения – 28,1±5,2 эпизодов) и тенденция к снижению их суммарной продолжительности и глубине смещения сегмента ST (продолжительность до лечения – 47,77±6,68 мин, после лечения – 36,39±5,77 мин; глубина смещения сегмента ST до лечения – 3,68±0,12 мм, после лечения – 2,57±0,13 мм) (см. таблицу).

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что препарат Милдронат® является безопасным и хорошо переносится пациентами, что согласуется с мнением ряда исследо-



САД и ДАД до и после лечения у женщин с АГ и эстрогенодефицитом.

**Примечание.** \* – p<0,001.

Pretreatment and posttreatment systolic and diastolic blood pressure in women with hypertension and estrogen deficiency.

**Note.** \*p<0.001.

### Показатели ББИМ до и после лечения у женщин с АГ и эстрогенодефицитом Pretreatment and posttreatment indicators of silent myocardial ischemia in women with hypertension and estrogen deficiency

Параметры ББИМ	До лечения (n=27)	После лечения (n=19)	P <sub>1-2</sub>
Общее количество эпизодов ББИМ	49,7±8,2	28,1±5,2	<0,05
Суммарная продолжительность эпизодов ББИМ, мин	47,77±6,68	36,39±5,77	>0,05
Глубина смещения ST, мм	3,68±0,12	2,57±0,13	>0,05

вателей [5–7, 15–17], а также является высокоэффективным средством лечения: отмечено положительное влияние препарата на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, получен антиишемический эффект, обусловленный нормализацией метаболизма кардиомиоцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кардиометаболическое и антиишемическое действие препарата Милдронат®, в результате которого улучшается кровоснабжение и предотвращается влияние факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, делает возможным его использование вместо нескольких других лекарственных средств [5, 6, 15–17]. После лечения пациенты отмечали улучшение работоспособности, уменьшение симптомов физического и психического перенапряжения, повышение выносливости, улучшение сна. Милдронат® применяется как антиоксидант (нивелирует последствия окислительного стресса), антигипоксанта (улучшает утилизацию организмом кислорода и снижает потребность в нем органов), метаболический цитопротектор (повышает энергетический метаболизм и уменьшает выработку свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), вазокорректор (стимулирует выработку оксида азота, устраняет дисфункцию эндотелия), т. е. оказывает комплексное воздействие и улучшает качество жизни пациентов в целом.

\* \* \*

Конфликт интересов не заявлен.

## Литература

1. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистические материалы. М., 2013.
2. Allen C. et al. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009; 4 (6): 461–70. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x
3. Румянцева С.А., Ступин В.А. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. М., СПб: Международная издательская группа «Мед. книга», 2013; 360 с.
4. Jaudzems K., Kuka J. et al. Inhibition of carnitineacetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24 (6): 1269–75. DOI: 10.3109/14756360902829527
5. Карпов Р.С., Кошельская О.А. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 69–74.
6. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е. и др. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Тер арх*. 1999; 71 (8): 10–2.
7. Dzerve V., Matisone D. et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina, results of a long term clinical trial. *Semin Cardiovasc Med*. 2010; 16: 8.
8. Сметник В.П., Кулакова В.И. Руководство по климактерию. 2004; 687 с.
9. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах. Монография, 2014; 193 с.
10. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (6): 5–18.
11. Хабибулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы. *Тер арх*. 2011; 83 (12): 11–5.
12. Хабибулина М.М. Способ диагностики развития безболевого ишемии миокарда у молодых женщин с эстрогенодефицитом с артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде в зависимости от межгенных взаимодействий. Патент на изобретение RUS 2601381 от 16.07.2015.
13. Хабибулина М.М. Выявление безболевого ишемии миокарда на амбулаторном этапе у женщин с артериальной гипертензией и кардиалгией в период менопаузы. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 6 (92): 14–8.
14. Хабибулина М.М. Сравнительная характеристика особенностей сердечно-болевых синдромов и безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы в зависимости от суточного ритма артериального давления. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 4 (3): 55–60.
15. Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротективная направленность мелдония на фоне мультиморбидности. *Врач*. 2022; 33 (4): 56–62. DOI: 10.29296/25877305-2022-04-08
16. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 73–9.
17. Шишкова В., Капустина Л. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. *Врач*. 2018; 29 (11): 3–11. DOI: 10.29296/25877305-2018-11-01

## References

1. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. M., 2013 (in Russ.).
2. Allen C. et al. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009; 4 (6): 461–70. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x
3. Rumyantseva S.A., Stupin V.A. et al. Teoriya i praktika lecheniya bol'nykh s sosudistoi komorbidnost'yu. Klinicheskoe rukovodstvo. M., SPb: Mezhdunarodnaya izdatel'skaya gruppa «Med. kniga», 2013; 360 s. (in Russ.).
4. Jaudzems K., Kuka J. et al. Inhibition of carnitineacetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24 (6): 1269–75. DOI: 10.3109/14756360902829527
5. Karpov R.S., Koshel'skaya O.A. et al. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' mildronata pri lechenii khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Kardiologiya*. 2000; 6: 69–74 (in Russ.).
6. Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E. et al. Effect of mildronate on life quality of patients with chronic heart failure. *Ter Arkh*. 1999; 71 (8): 10–2 (in Russ.).
7. Dzerve V., Matisone D. et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina, results of a long term clinical trial. *Semin Cardiovasc Med*. 2010; 16: 8.
8. Smetnik V.P., Kulakova V.I. Guide to menopause. 2004; 687 p. (in Russ.).
9. Khabibulina M.M. Cardiovascular risk in estrogen deficiency in premenopausal periods. Monograph, 2014; 193 p. (in Russ.).
10. Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. et al. Vedenie zhenshchin s serdечно-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus Rossiiskikh kardiologov i ginekologov. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (6): 5–18 (in Russ.).
11. Khabibulina M.M. Structural and functional parameters of the vascular bed in premenopausal hypertensive women. *Ter arkh*. 2011; 83 (12): 11–5 (in Russ.).
12. Khabibulina M.M. A method for diagnosing the development of pain-free myocardial ischemia in young women with estrogen deficiency with arterial hypertension in the late fertile period depending on intergenic interactions. Patent for the invention RUS 2601381 of 16.07.2015 (in Russ.).
13. Khabibulina M.M. Ambulatory diagnostics of painless myocardial ischemia in premenopausal women with arterial hypertension and cardialgia. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 6 (92): 14–8 (in Russ.).
14. Khabibulina M.M. Comparative analysis of specifics of cardiac pain syndrome and silent myocardial ischemia in women with arterial hypertension in pre-menopause depending on daily profile of blood pressure. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2011; 4 (3): 55–60 (in Russ.).
15. Larina V., Karpenko D. The metabolic and cytoprotective orientation of melatonin in multimorbidity. *Vrach*. 2022; 33 (4): 56–62 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-04-08
16. Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 73–9 (in Russ.).
17. Shishkova V., Kapustina L. A rational approach to solving cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients. *Vrach*. 2018; 29 (11): 3–11 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-11-01

## CARDIOMETABOLIC AND ANTI-ISCHEMIC THERAPY FOR CARDIOVASCULAR DISEASE AND ESTROGEN DEFICIENCY

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences  
Ural State Medical University, Yekaterinburg

The paper gives the results of studying the impact of Mildronate therapy on the endothelial function of peripheral arteries and on the indicators of silent myocardial ischemia in women with hypertension and estradiol deficiency. Relying on the study, it may be concluded that Mildronate is well tolerated by patients and is an effective treatment: the patients report a positive effect of the drug on endothelium-dependent vascular relaxation, as well as cardiometabolic and anti-ischemic effects due to the normalization of cardiomyocyte metabolism.

**Key words:** cardiology, cardiovascular disease, estrogen deficiency, endothelial dysfunction, silent myocardial ischemia, Mildronate.

**For citation:** Khabibulina M. Cardiometabolic and anti-ischemic therapy for cardiovascular disease and estrogen deficiency. *Vrach*. 2022; 33 (11): 82–84. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-11-17>