

Инновационные технологии в коррекции климактерических расстройств

Воронцова Анна Валерьевна

Звычайный Максим Александрович

К.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России





Клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте» Письмо Министерства Здравоохранения РФ 15-4/10/2-5804 от 02.10.2015

Клинические рекомендации



Менопауза и климактерическое состояние у женщины

МКБ 10: N95.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP117

URL:

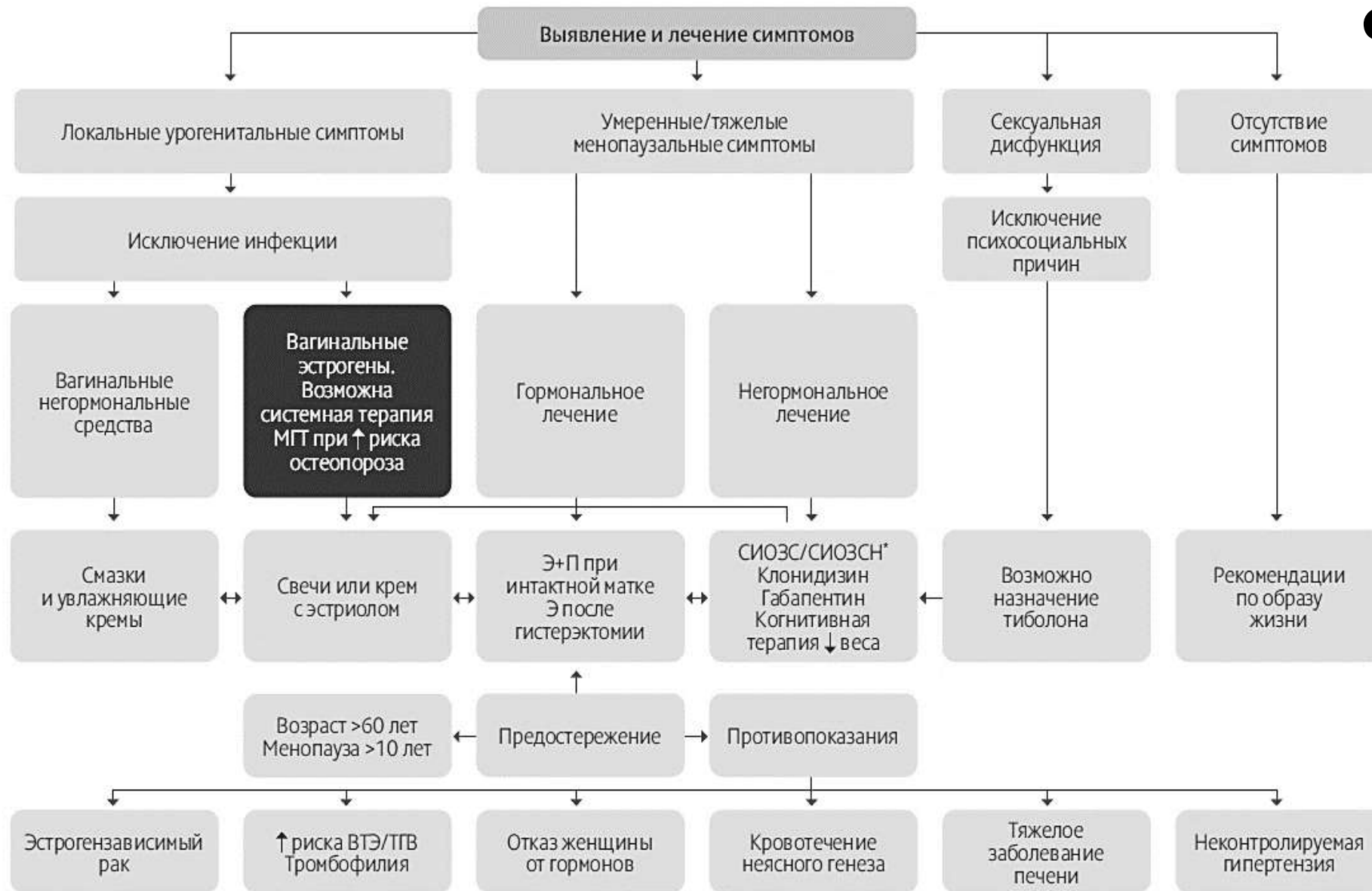
Профессиональные ассоциации:

- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация по менопаузе

*Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщин». ID KP117. Москва, 2016 (частота пересмотра каждые 3 года).
<http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=94#/text>*



Алгоритм ведения женщин с менопаузальными симптомами



*Клинические рекомендации
«Менопаузальная
гормонотерапия и сохранение
здоровья женщины в зрелом
возрасте» Письмо
Министерства
Здравоохранения РФ 15-
4/10/2-5804 от 02.10.2015*



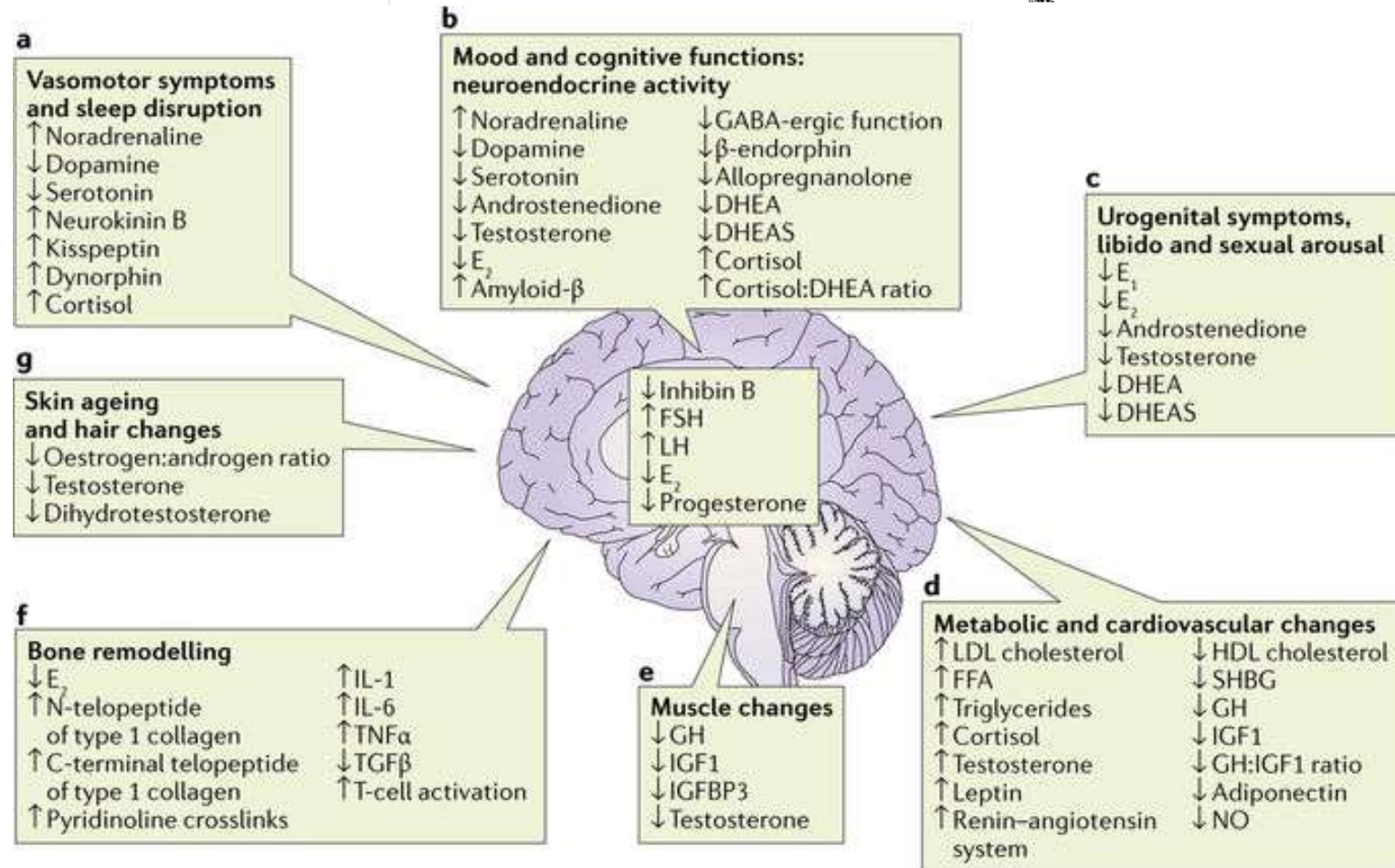
Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications

Patrizia Monteleone, Giulia Mascagni, Andrea Giannini, Andrea R. Genazzani & Tommaso Simoncini

Nature Reviews Endocrinology
doi:10.1038/nrendo.2017.180

Published online: 02 February 2018

Симптомы менопаузы – глобальная распространенность, физиология и последствия



Снижение уровня серотонина в мозге является одним из факторов формирования депрессивных состояний, навязчивых расстройств и мигрени



Что же со мной происходит?

Особенности течения менопаузального синдрома



10% Физиологическое течение климактерия

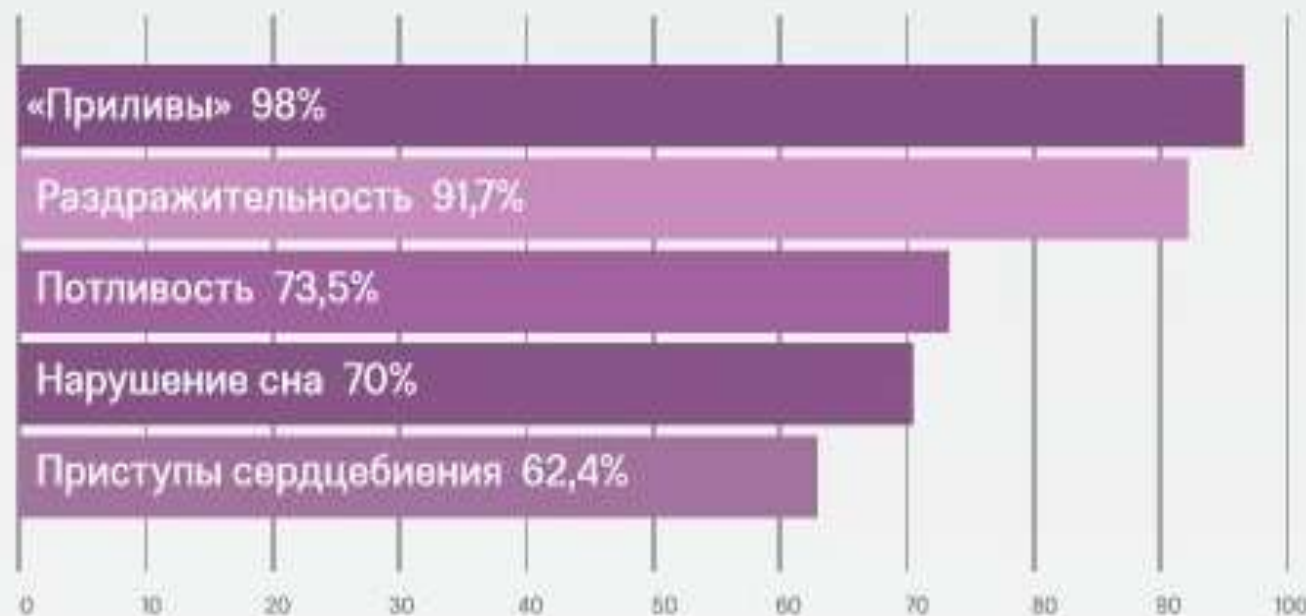
10% Среднетяжёлое и тяжёлое течение климактерического синдрома

75% Выраженные вазомоторные симптомы (приливы)

25% Приливы сохраняются 5 лет и более

40% Расстройства сна

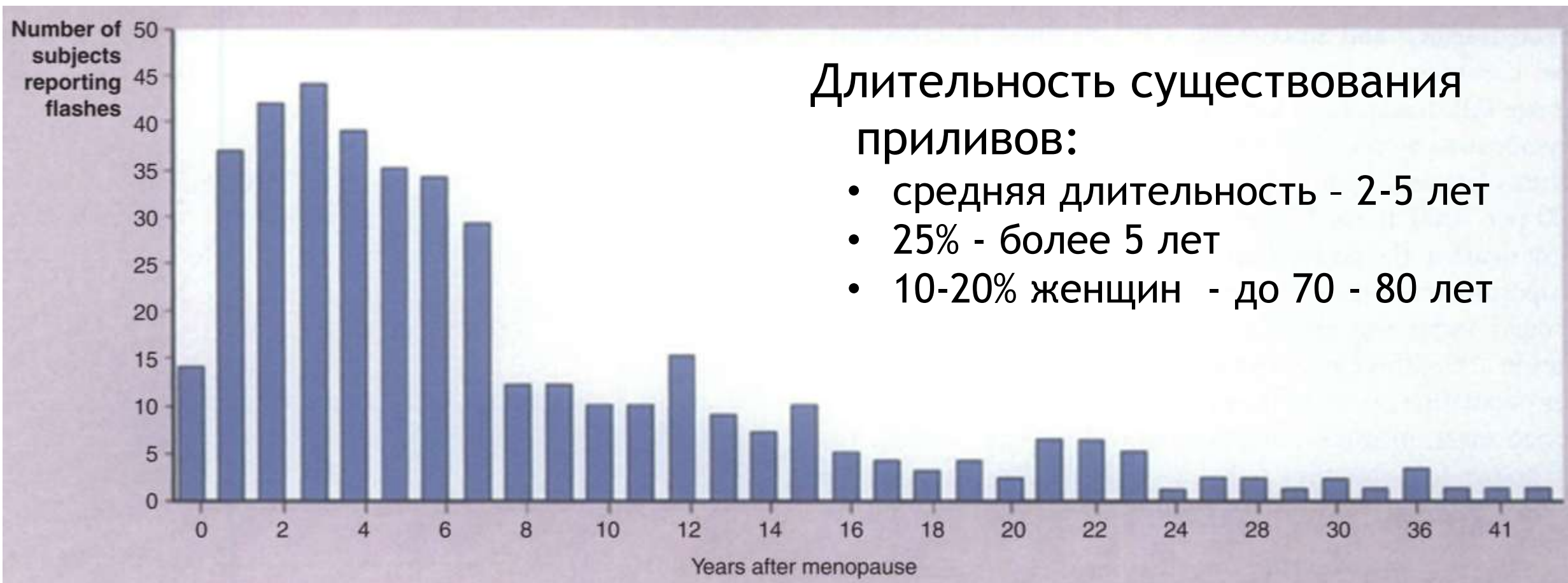
Частота встречаемости симптомов КС среди женщин с осложнённым течением климактерия **



Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов / М.Б. Хамошина, Ю.А. Бриль. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. — 20 с.



Когда же это закончится?



Длительность существования приливов:

- средняя длительность - 2-5 лет
- 25% - более 5 лет
- 10-20% женщин - до 70 - 80 лет

Infertility and reproductive endocrinology. (2015). In E. Bieber, J. Sanfilippo, I. Horowitz, & M. Shafi (Eds.), Clinical Gynecology (pp. 865-1078). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CB09781139628938.058



Экономическое бремя не оказанной помощи

Ретроспективное когортное исследование женщин с вазомоторными симптомами (n=252) и без них (n=273); средний возраст 56 лет 1999-2011 гг.

- Женщины с ВМС сделали на 82% больше амбулаторных визитов к врачам (95% ДИ, 81-83; $p < 0,001$) – дополнительно 1,5 млн визитов в год
- **Рост** затрат на 1 пациента в год: прямых - на US\$ 1346, не прямых – US\$ 770, **всего - US\$ 27,668,410**

Sarrel F, Portmen D. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. Menopause 2015; 22(3): 260-6.

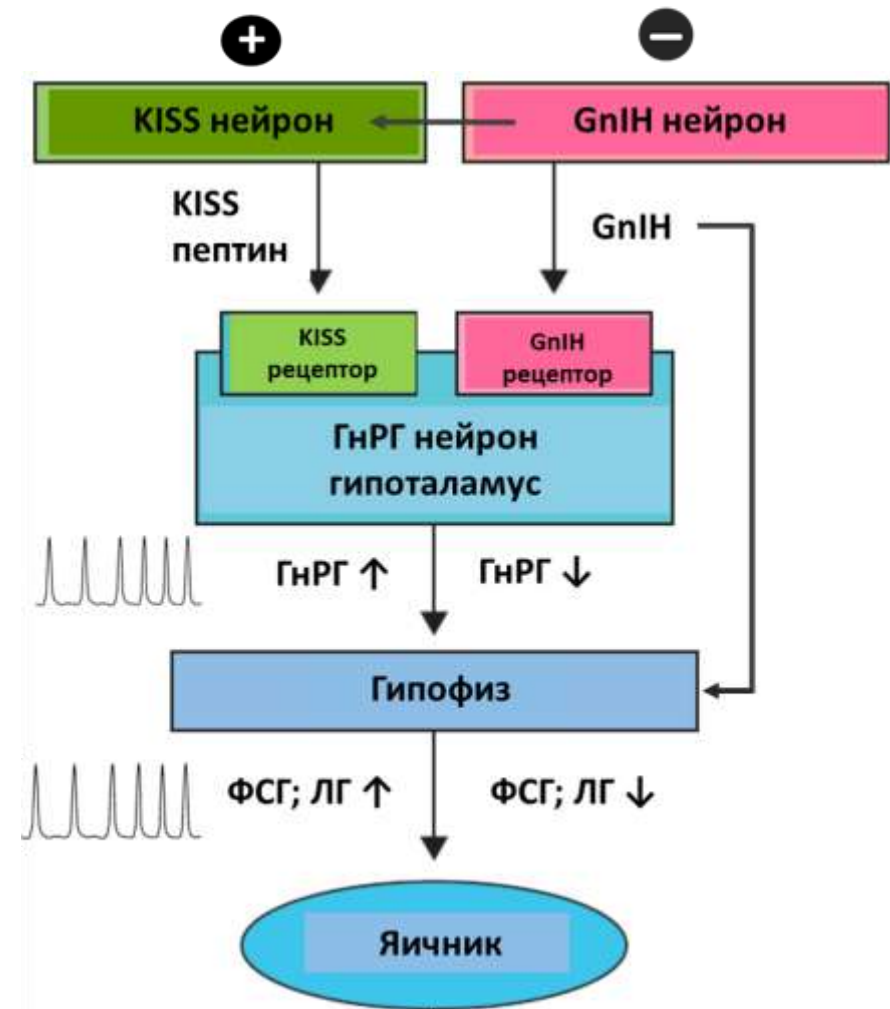
Данное ретроспективное исследование впервые оценило экономическое бремя не леченных вазомоторных симптомов

- Повышение реактивности ССС
- Повышение симпатической активности
- Снижение вазодилатации
- Повышения уровня АД, в том числе и ночного
- Повышение уровня холестерина в плазме
- Повышения риска кальцификации аорты
- Развитие ишемии и активация процессов старения мозга.

ПУЛЬСОВАЯ СЕКРЕЦИЯ ГНРГ В ГИПОТАЛАМУСЕ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ ВСЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Уровень и пульсовой ритм секреции гонадолиберина (ГнРГ) определяется взаимодействием (балансом) 2 групп секретирующих нейронов:

- активируют «KISS» стимулирующие нейроны
- подавляют гонадотропин ингибирующие (GnIH) нейроны



Роль KISS нейронов в механизме секреции ГнРГ (2006 г., Smith JT et al)

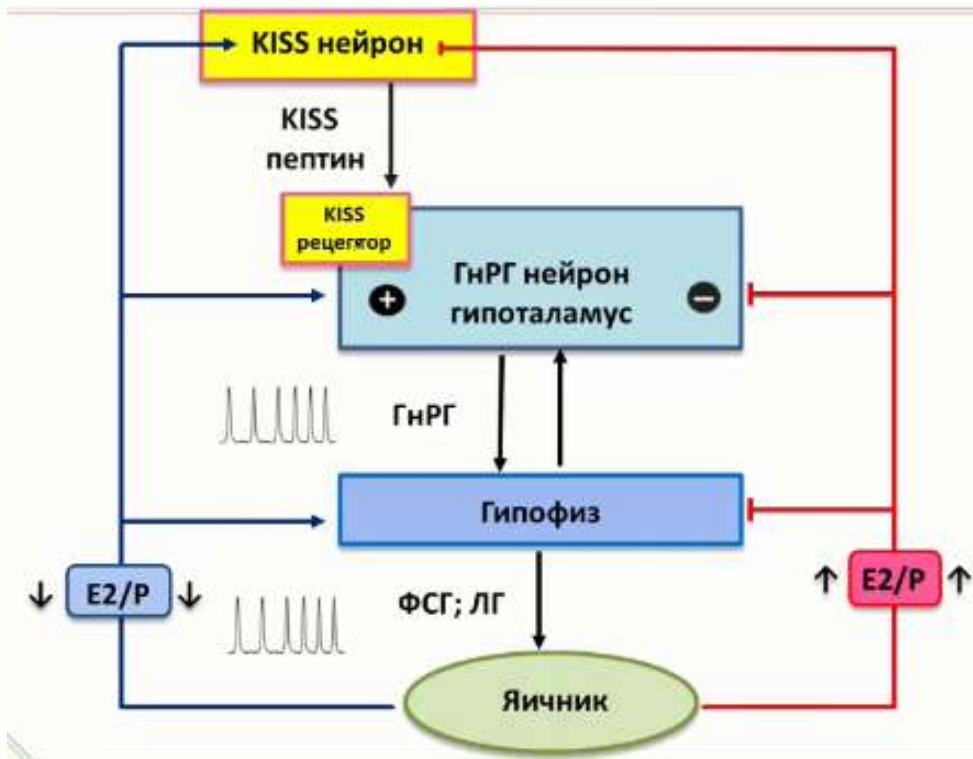
Kiss1-нейроны аркуатного ядра инфундибулярной области участвуют в отрицательной обратной* связи эстрадиола на гонадотропины, обеспечивая тоническую и пульсационную секрецию ГнРГ

Kiss1-нейроны рострального поля III желудочка (коэкспрессия динарфина и нейрокинина В)* играют ключевую роль в передаче положительной обратной связи эстрадиола на гонадотропины в присутствии активированных рецепторов прогестерона, что инициирует преовуляторный пик ГнРГ

* Группа нейронов KNDy

Smith JT et al, Reproduction 2006; 131: 623-630

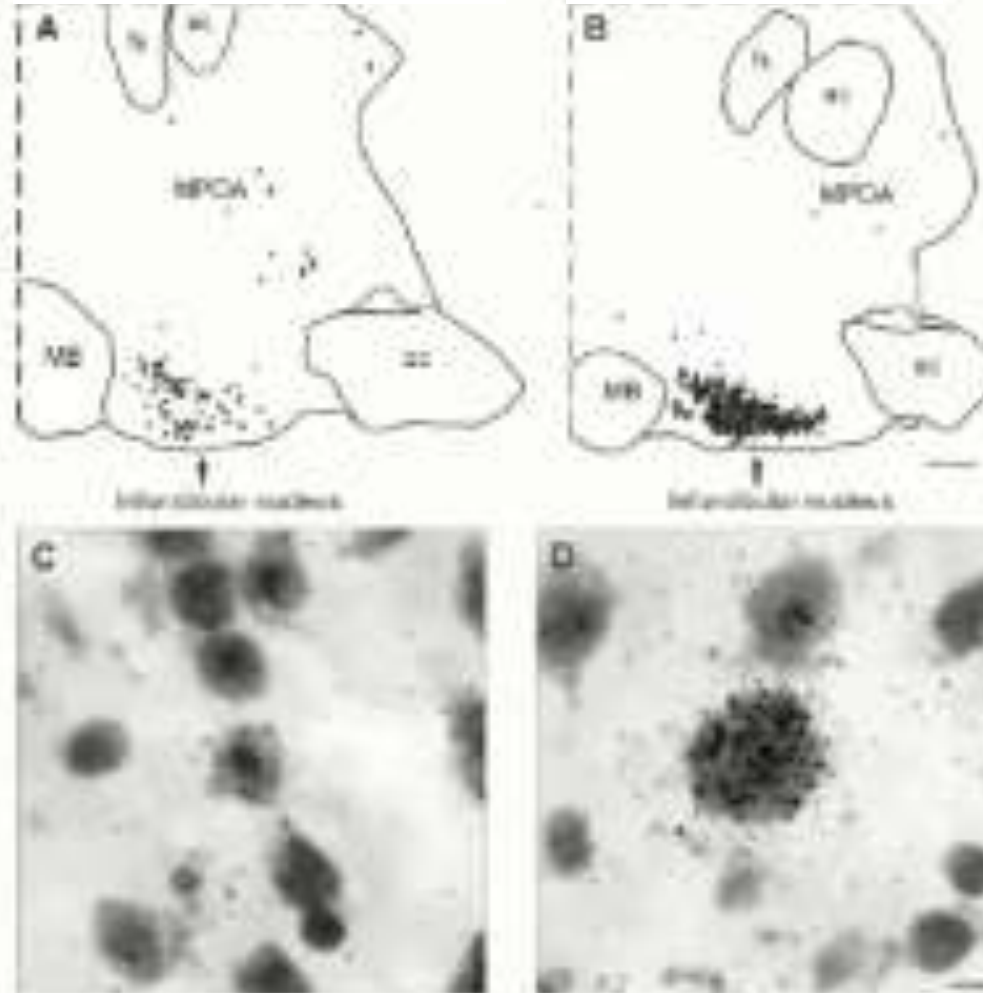
1999 год. Lee et al., Открыт KISS пептин



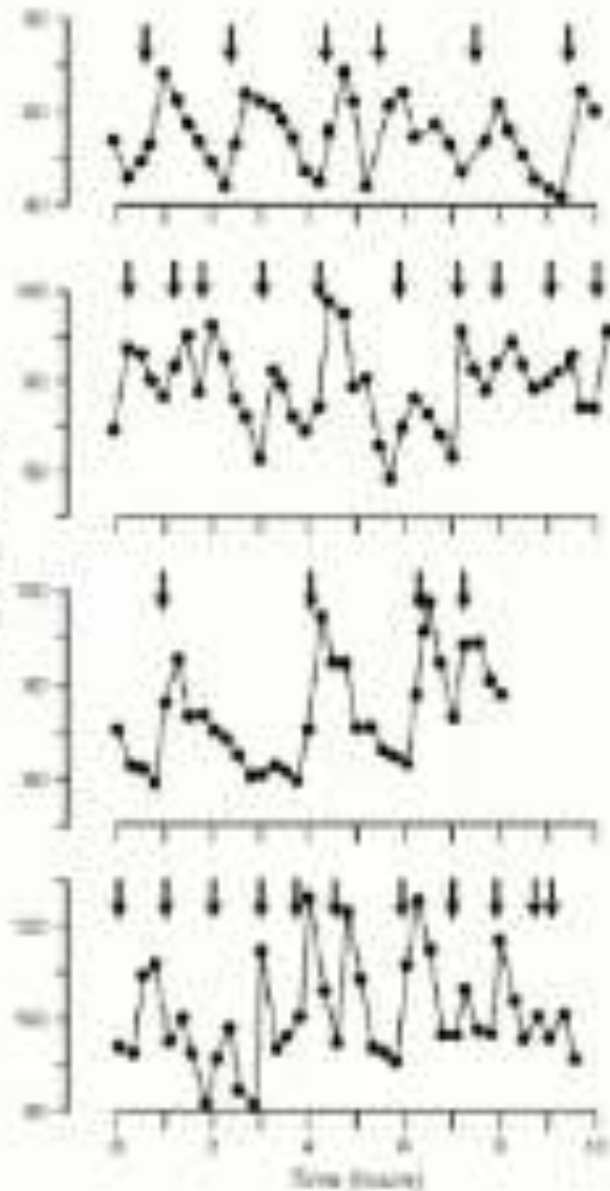
KNDy нейроны: роль в генерировании приливов жара

Переходный период

Постменопауза



инфундибулярная область



Adapted from Casper et al. 1979

Adapted from Romero et al. 2007

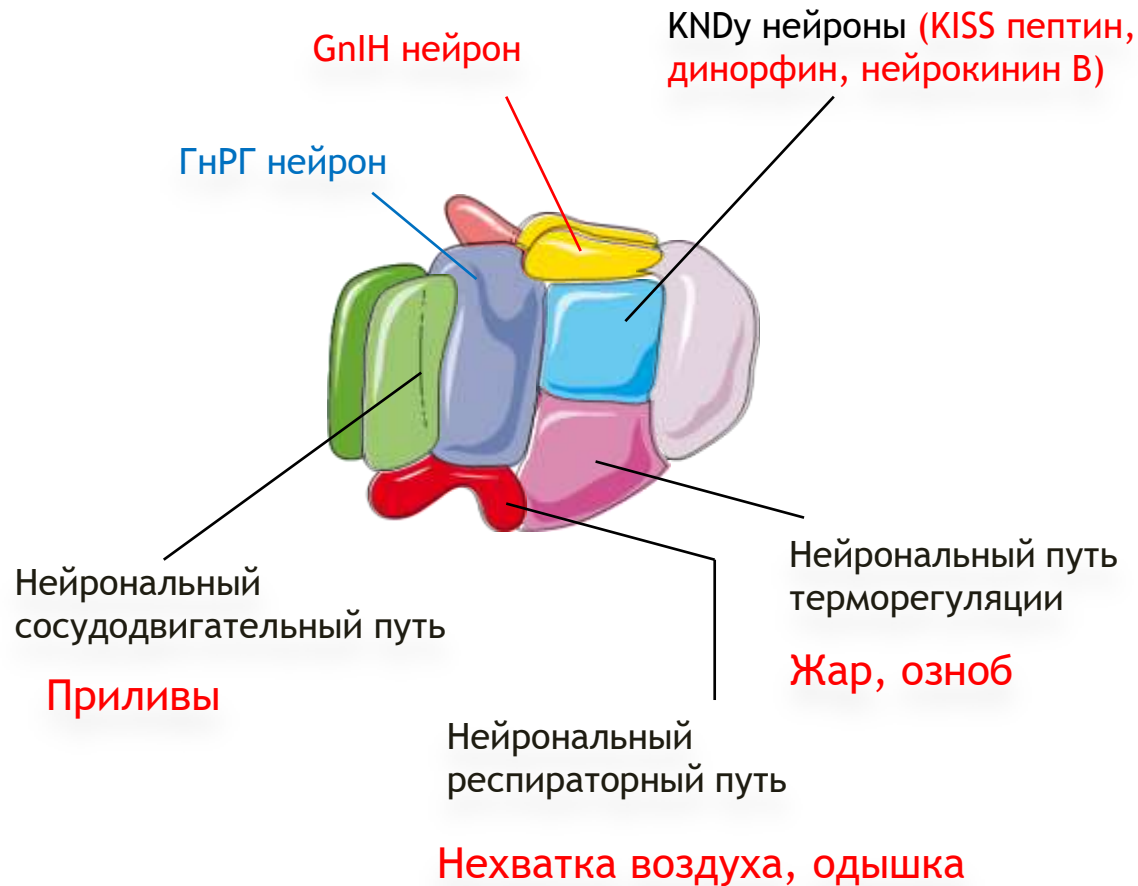
Front Neuroendocrinol. 2013 August ; 34(3) : . doi:10.1016/j.ynme.2013.07.003.

Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes

Naomi E. Rance^{a,*}, Penny A. Dacks^{a,b}, Melinda A. Mittelman-Smith^a, Andrej A. Romanovsky^c, and Sally J. Krajewski-Hall^a



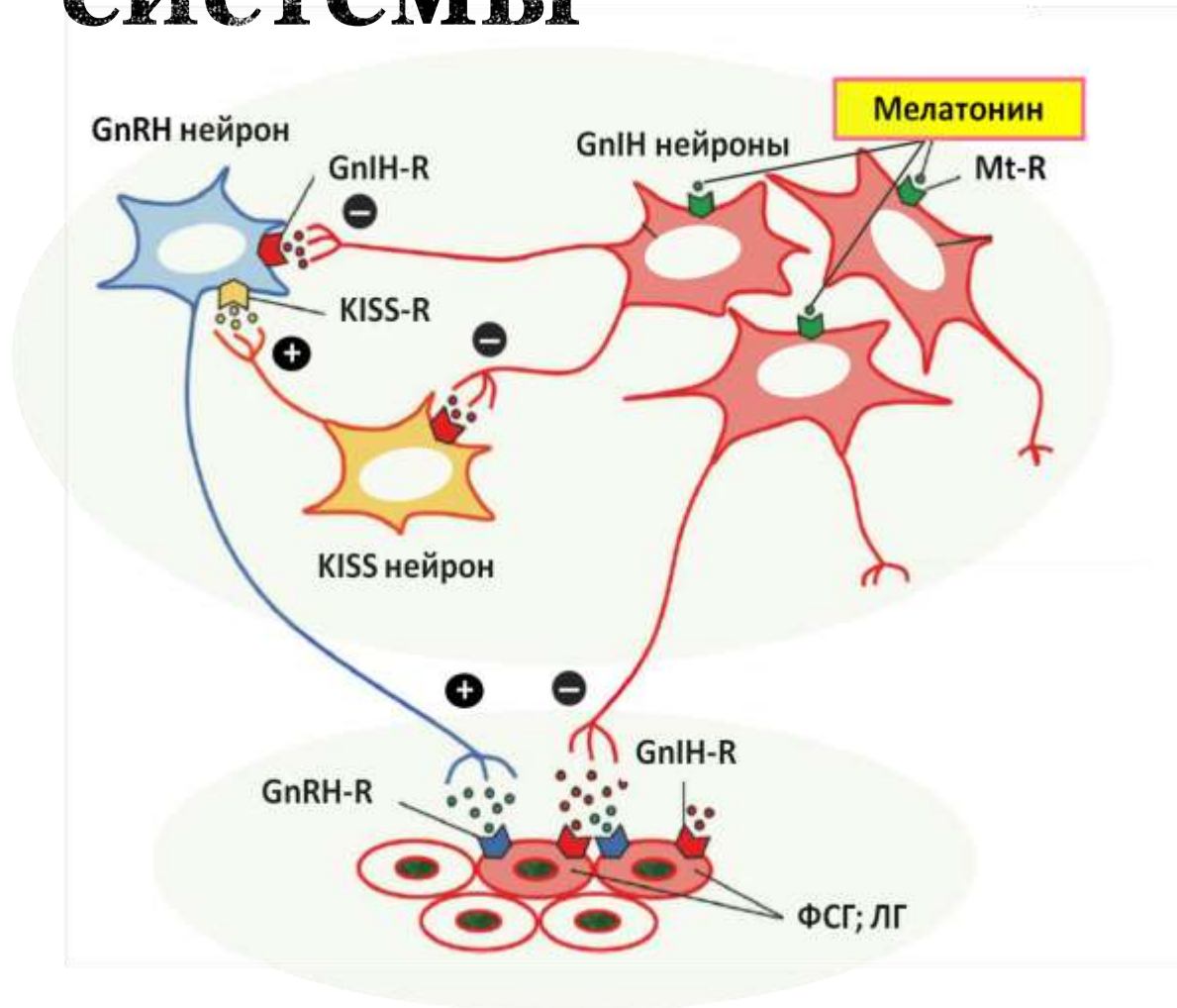
Близость супрахиазматических структур - причина ВМС. Влияние мелатонина



Эпифиз опосредовано через эндогенный мелатонин стимулирует GnIH нейроны, которые тормозят возбуждение ГнРГ и Kiss нейронов, восстанавливается пульсовой ритм секреции гонадолиберина в гипоталамусе

Результат - вегетативные симптомы уменьшаются

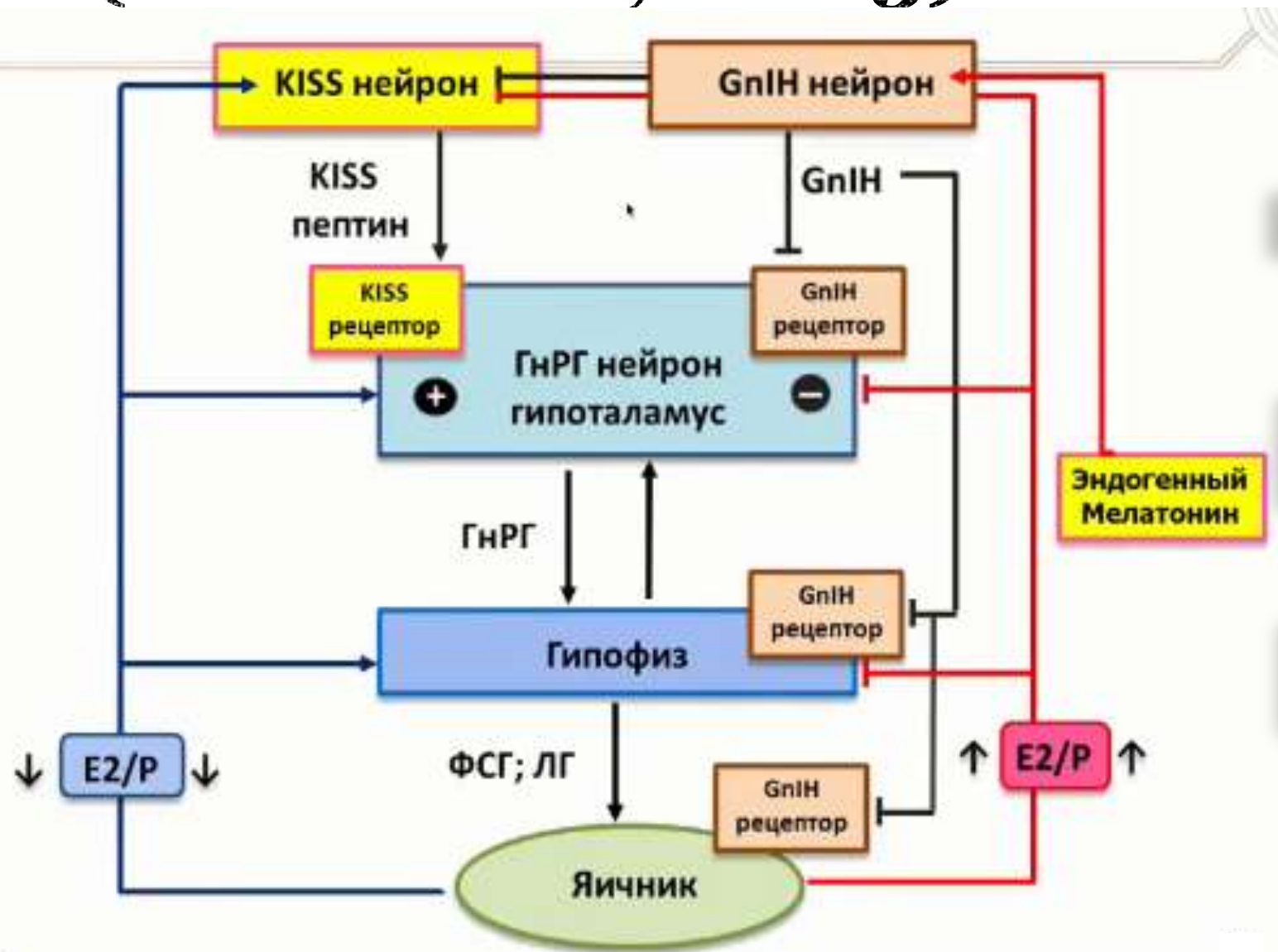
Роль Мелатонина в центральном звене регуляции репродуктивной системы



Активация GnIH нейрона осуществляется с помощью мелатонина, рецепторы к которому расположены на поверхности GnIH нейрона



Регуляция GnIH мелатонином (Tsutsui K., 2005)



Мелатонин стимулирует синтез GnIH



GnIH снижает гиперреактивность GnRH- и KISS нейронов



Покой в области нейрональных двигательных путей



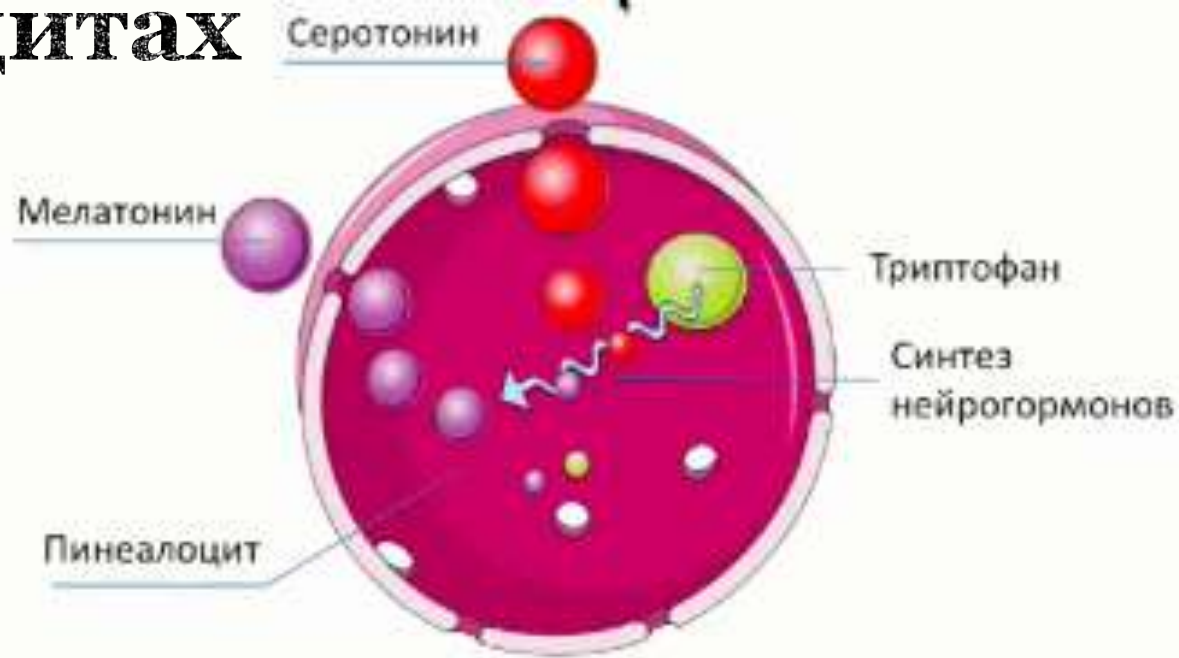


Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то МЕЛАТОНИН можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке

*В.Н. Анисимов, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)*



Основной объем мелатонина образуется по схеме триптофан→серотонин →мелатонин в пинеалоцитах

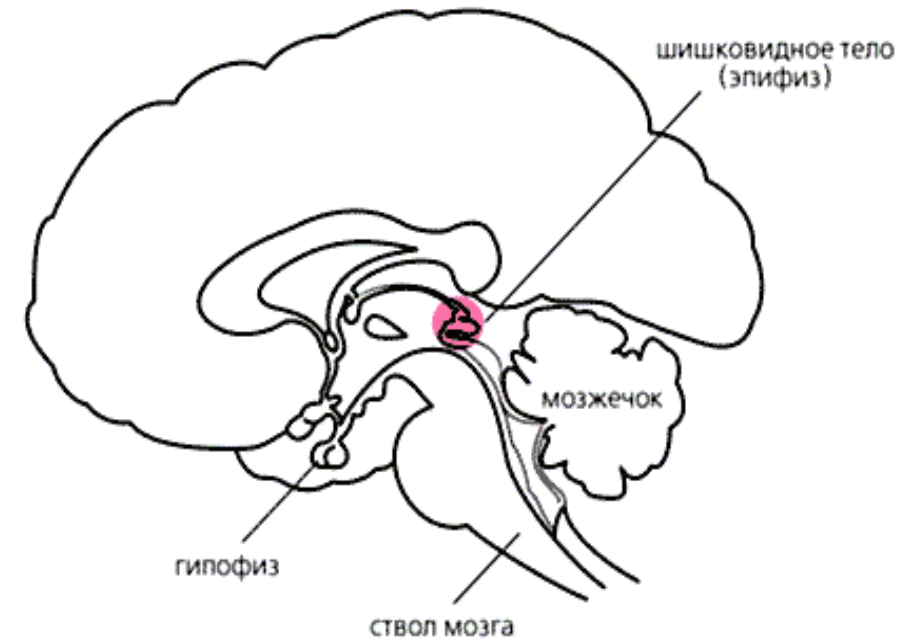


- Совокупность нормально функционирующих пинеалоцитов эпифиза можно определить, как «функциональную плотность пинеалоцитов»
- Функциональная плотность — это комплекс параметров, отражающих функциональную способность ткани, органа или клетки при отсутствии патологии или при биологическом старении

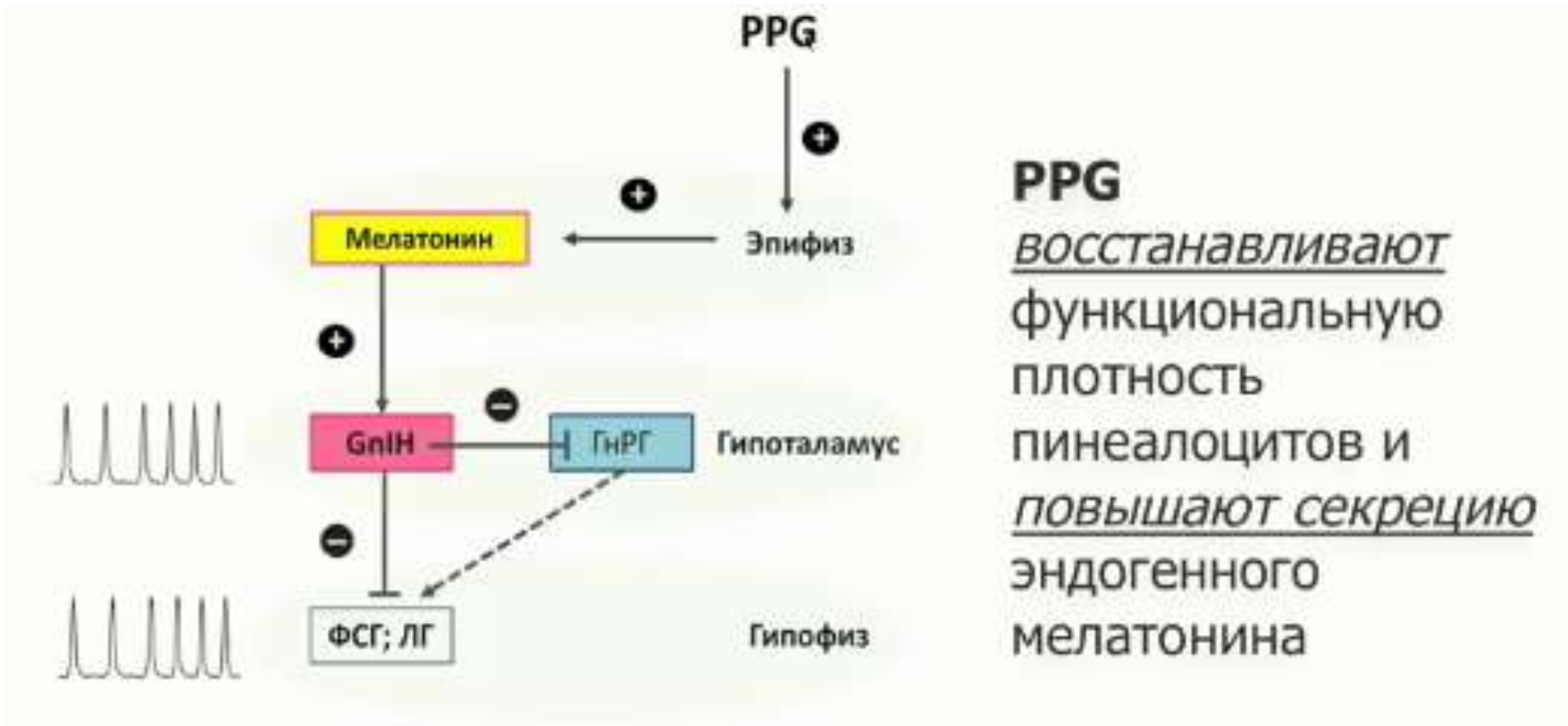


Основные функции эпифиза

- ✓ Регуляция циркадианных и сезонных ритмов организма
- ✓ Регуляция репродуктивной функции
- ✓ Антиоксидантная защита организма
- ✓ Противоопухолевая защита
- ✓ «Солнечные часы старения»



PPG (Polypeptides of Pineal Gland). Класс-эффет



Пинеалоциты образуют аксо-вазальные синапсы с сосудами, т.е. эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера



PPG препарат ПИНЕАМИН

Активация синтеза мелатонина и серотонина после в/м введения



Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1-2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3-6 месяцев

Полипептиды (PPG) после в/м введения попадают в н/полую вену, минуя портальную систему попадают в правое сердце и далее через легочный круг в артериальную систему, далее по ветвям средней и задней мозговых артерий, минуя гематоэнцефалический барьер сразу попадают внутрь пинеалоцитов через аксо-вазальные синапсы, где активируют синтез мелатонина и серотонина



PPG препарат ПИНЕАМИН: доказательная база

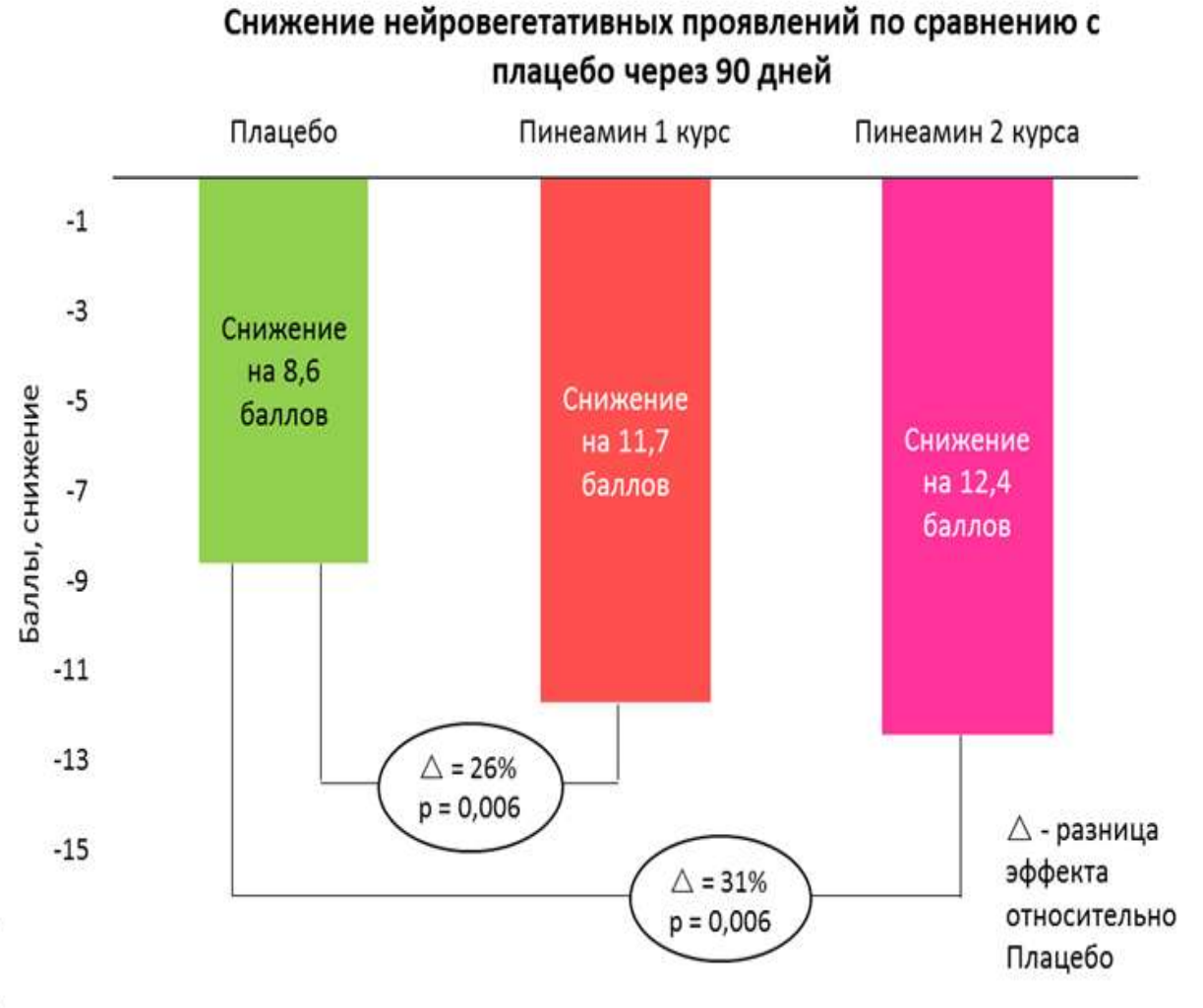
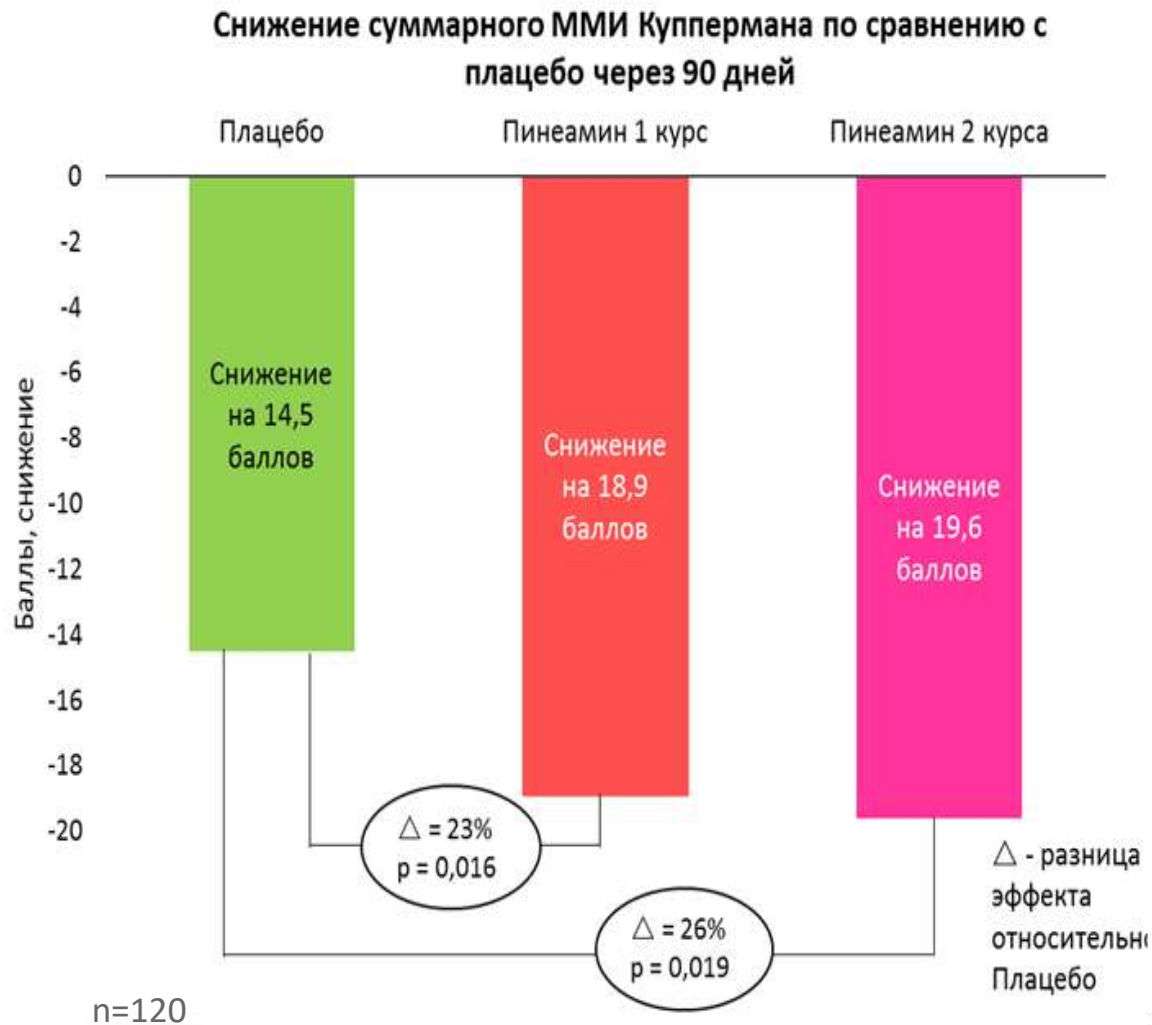


РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин.

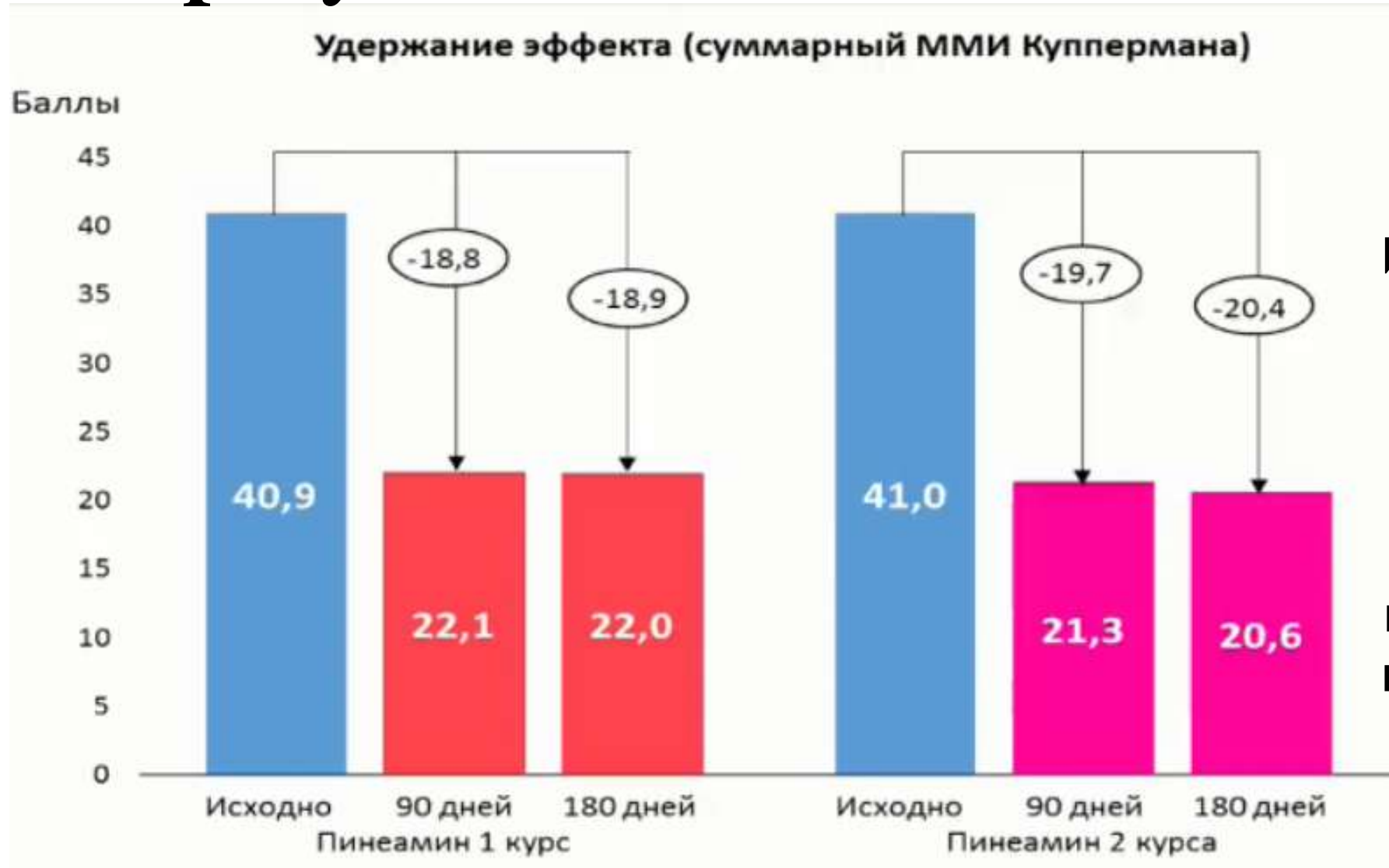
Включено 120 пациенток: Группа «Пинеамин 2 курса» 60 пациенток, группа «Пинеамин 1 курс» 30 пациенток, группа «плацебо» 30 пациенток.



Клиническая эффективность применения PRG препарата ПИНЕАМИН



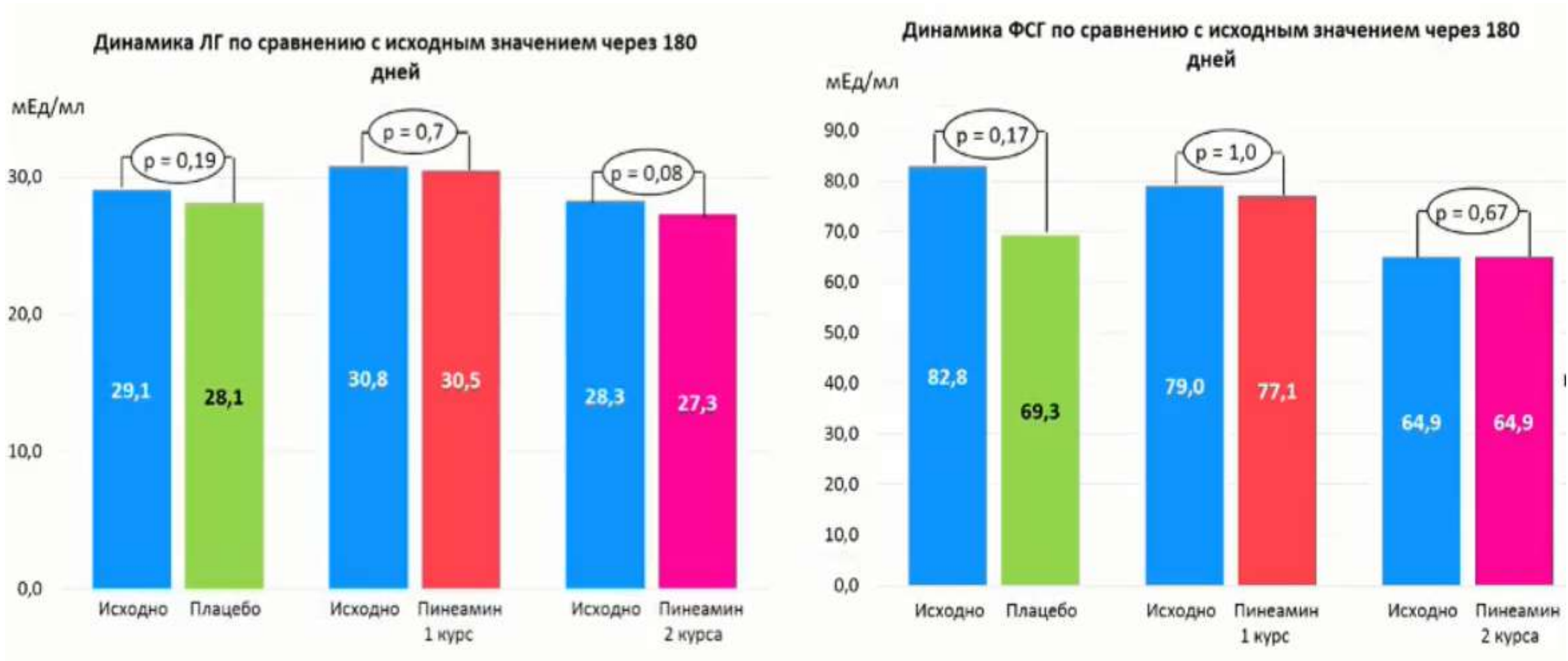
Клиническая эффективность применения PPG препарата ПИНЕАМИН: не требуется постоянного назначения



Инъекционная форма
Пениамина обладает
высокой
способностью
удержания эффекта,
что позволяет
проводить повторные
курсы не чаще чем 2-
3 раза в год

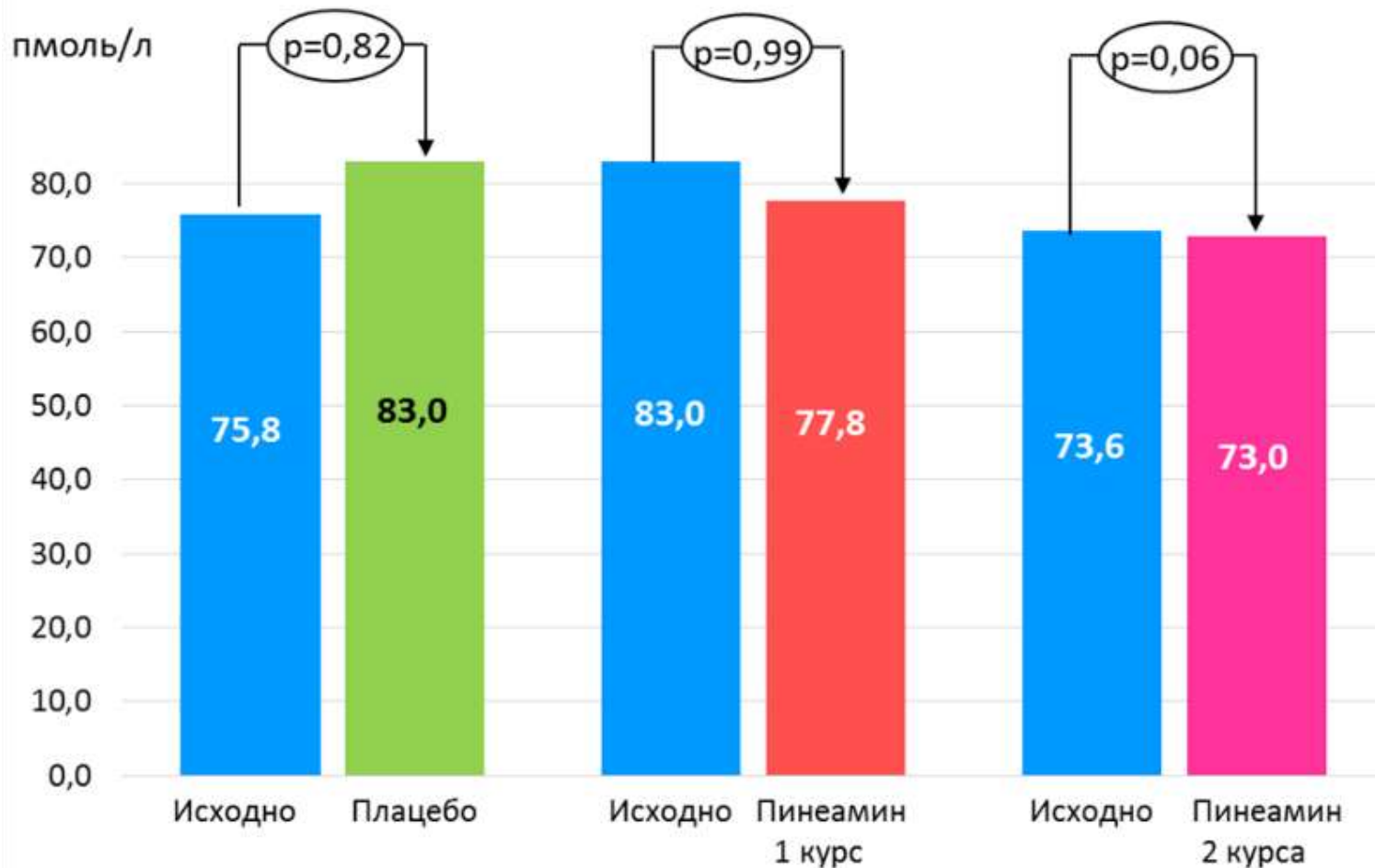


PPG препарат ПИНЕАМИН не влияет на уровень гонадотропинов



PPG препарат ПИНЕАМИН не влияет на уровень эстрадиола

Динамика Эстрадиола по сравнению с исходным значением
через 180 дней



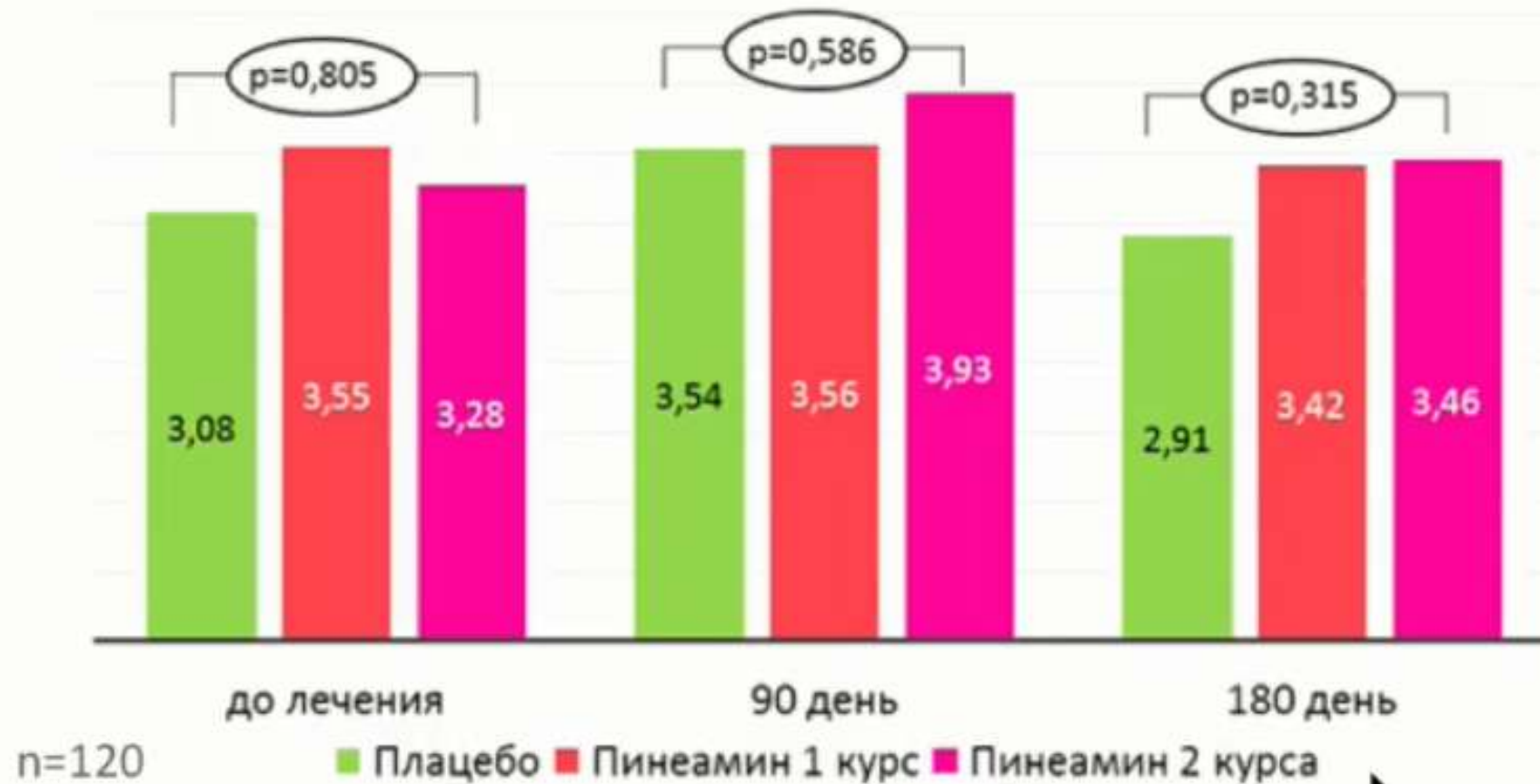
Пинеамин® имеет центральный механизм действия → увеличивает функциональную плотность пинеалоцитов → пролонгированный эффект синтеза эндогенного мелатонина → длительное удержание эффекта → можно проводить короткие 10-ти дневные курсы не чаще чем 2 – 3 раза в год



PPG препарат ПИНЕАМИН

Отсутствие пролиферативного эффекта на эндометрий

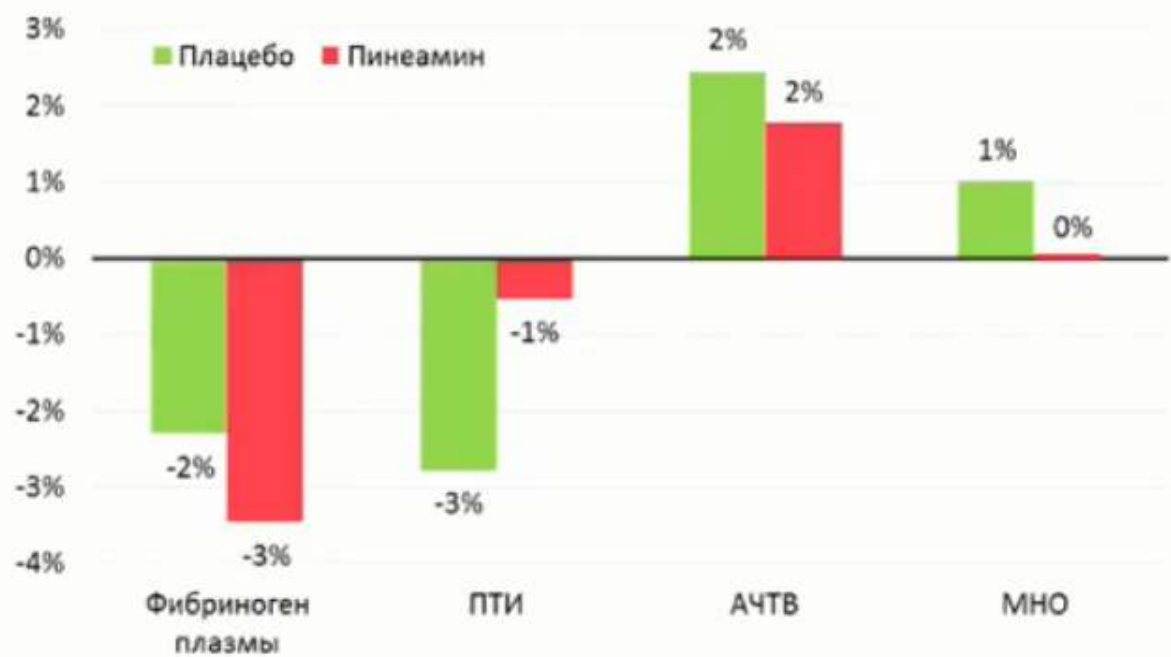
УЗИ. Динамика эндометрия (мм)



PRG препарат ПИНЕАМИН

Система гемостаза

Динамика гемостаза. Исходно, через 180 дней.



Не влияет на гемостаз

	Фибриноген плазмы (норма 2,00-4,00 г/л)		ПТИ (норма 78-142%)		АЧТВ (норма 25,4-36,9 сек)		МНО (норма 0,8-1,2)	
	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин
Исходно	3,49	3,19	106,15	104,67	32,17	33,22	0,98	0,98
Через 180 дней	3,41	3,08	103,21	104,11	32,96	33,81	0,99	0,98



PPG препарат ПИНЕАМИН

Функция печени



Не влияет на функцию печени

Нет необходимости в контрольных б/х анализах функции печени

	АЛТ (норма <31 ед/л)		АСТ (норма <31 ед/л)		Общ. Билирубин (норма 2,0-17,0 ммоль/л)	
	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин
Исходно	27,44	27,18	26,26	24,74	11,61	12,52
Через 180 дней	22,54	26,3	22,1	24,41	12,27	12,46



PPG препарат ПИНЕАМИН

Обмен липидов

Динамика липидного обмена. Исходно, через 180 дней.



Не влияет на липидный профиль

Гипертриглицеридемия не является противопоказанием

*p=0,04

	Общ. ХС (норма 4,45-7,79 ммоль/л)		ТГ (норма 0,62-2,70 ммоль/л)		ЛПНП (норма 2,31-5,80 ммоль/л)		ЛПВП (нормаль 0,96-2,38 ммоль/л)	
	Пациенты	Пинеамин	Пациенты	Пинеамин	Пациенты	Пинеамин	Пациенты	Пинеамин
Исходно	6,25	6,29	1,54	1,41	3,59	3,69	1,61	1,6
Через 180 дней	5,83	6,06	1,53	1,4	3,53	3,56	1,56	1,75



«Сложные» вопросы у «сложных» пациенток вспомнить о Пинеамине

- Наличие противопоказаний для МГТ
 - Соматическое неблагополучие (в том числе, ВТЭ и АТЭ)
 - Гинекологическая патология
 - Злокачественные заболевания
 - Трудный пациент (в т.ч. планирование операции, длительная иммобилизация)
 - Начальные проявления ДПС (ВМС)
 - Отмена МГТ
 - Возраст 60+
- [Самое главное правило при лечении климактерического синдрома — своевременность. И это в одинаковой степени относится к средствам МГТ и к альтернативным препаратам.]



ПИНЕАМИН® Противопоказания к применению

повышенная чувствительность или непереносимость
любого из компонентов препарата

нельзя применять у
пациенток с
эстрогензависимыми
опухолями

детский возраст до 18
лет

гиперэстрогения

беременность и период
грудного вскармливания

- метроррагия (кровянистые выделения из половых
путей неясного генеза)

