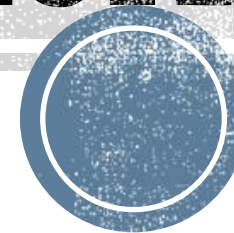


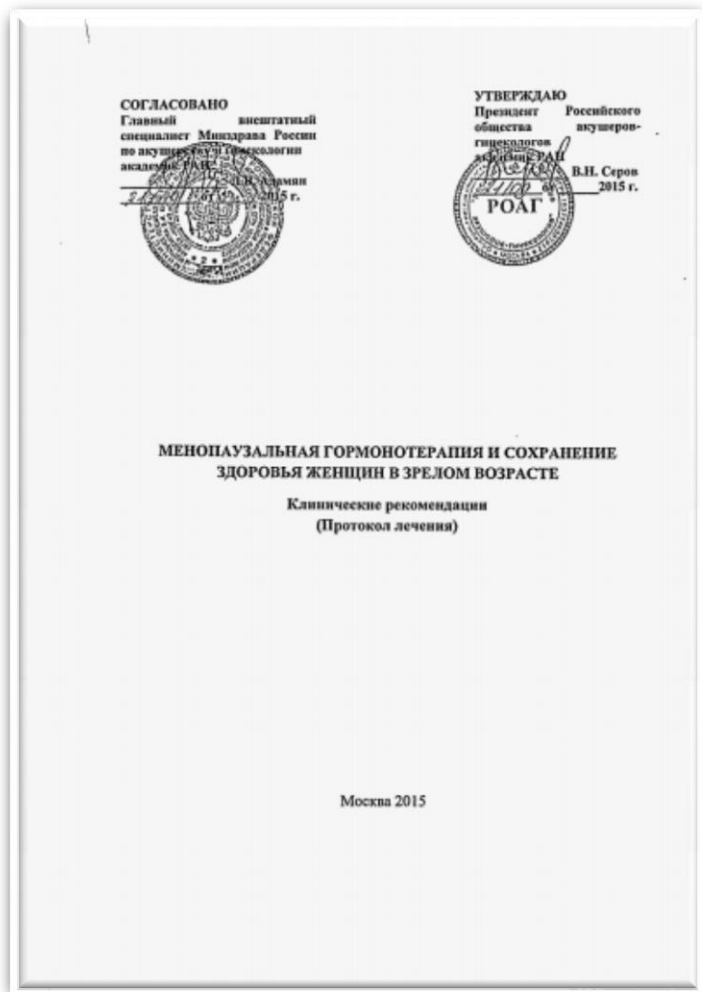
# Иновационные технологии в коррекции климактерических расстройств

Воронцова Анна Валерьевна

Звычайный Максим Александрович

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





*Клинические рекомендации «Менопаузальная гормональная терапия 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:

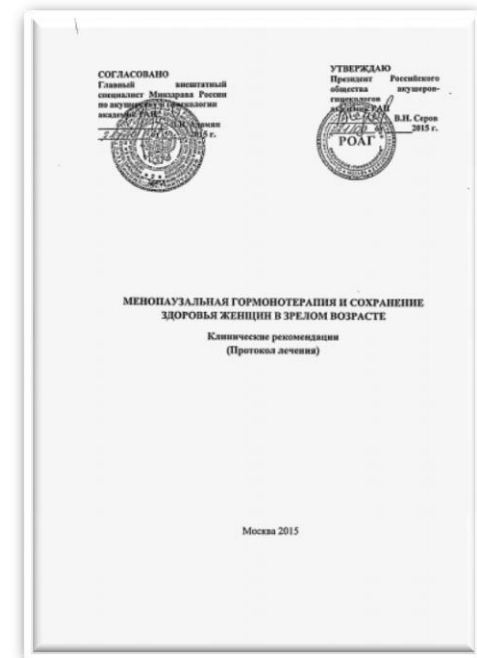
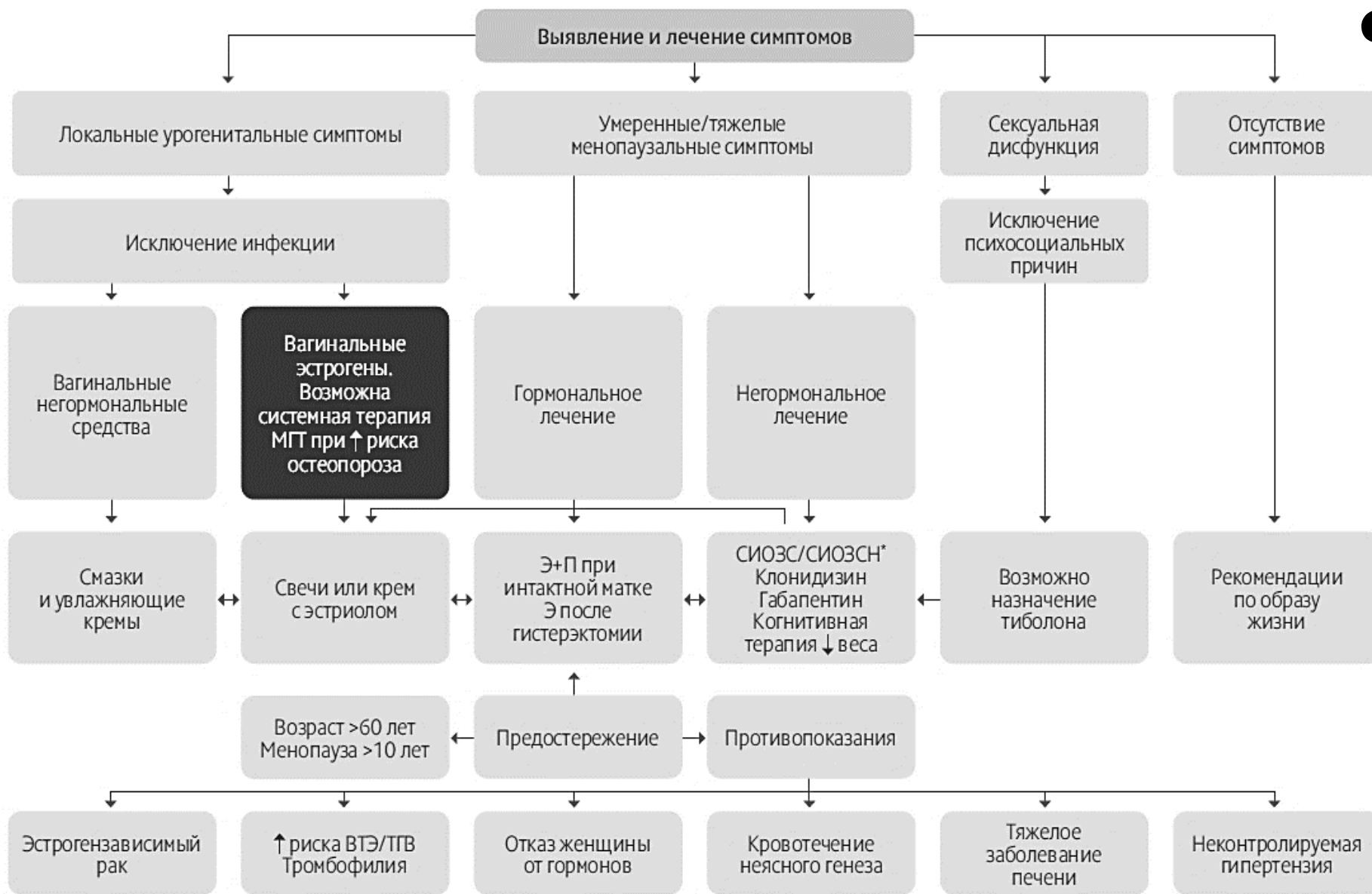
Профессиональные ассоциации:

- 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*



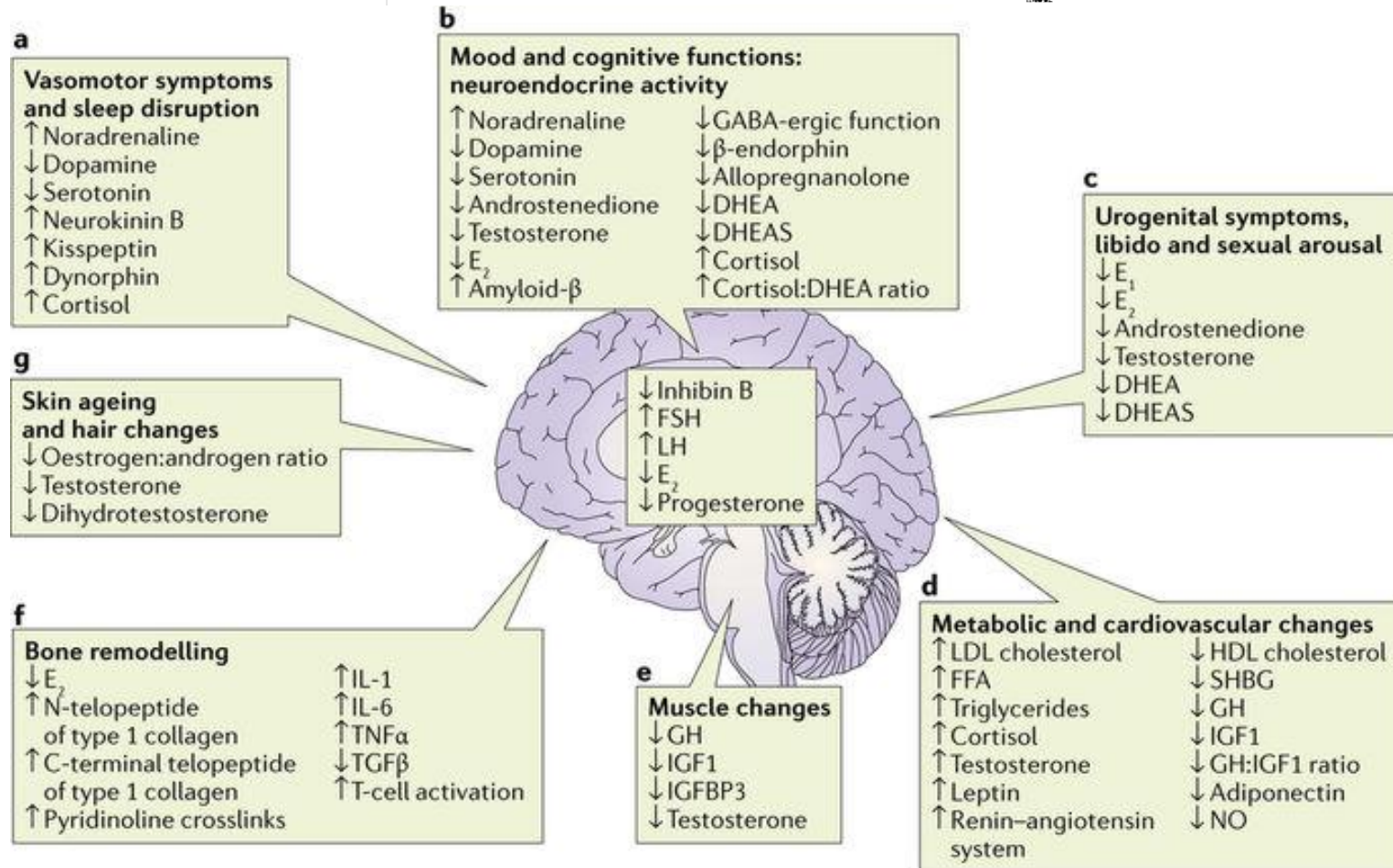
# Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications

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



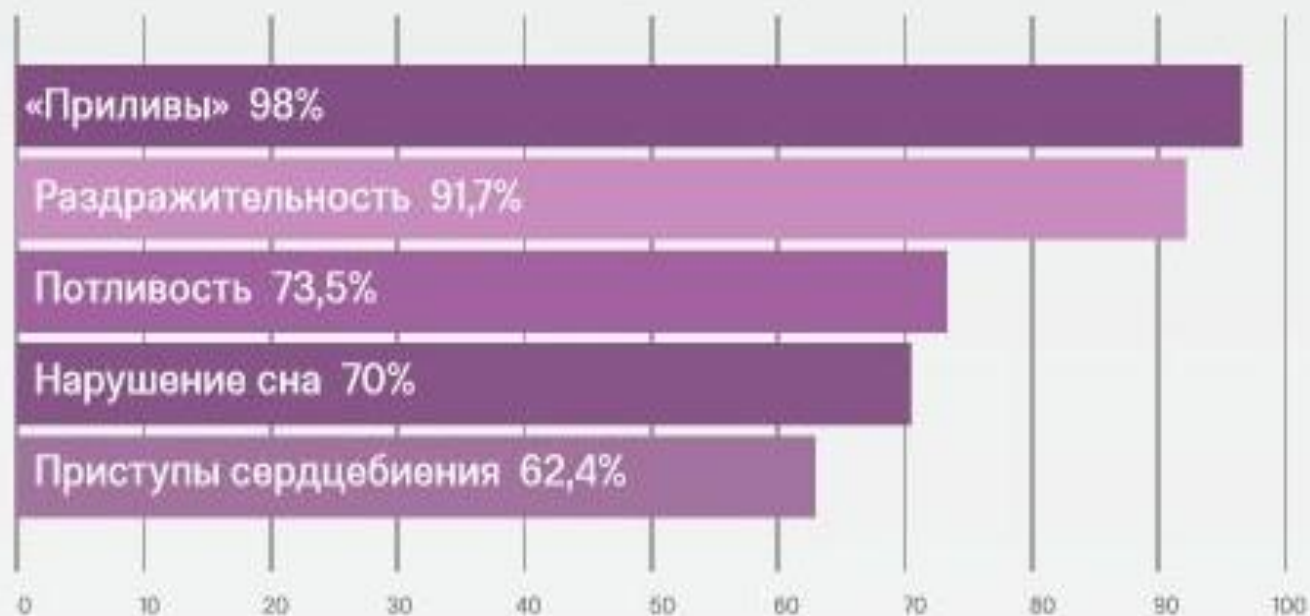
# Что же со мной происходит?

## Особенности течения менопаузального синдрома

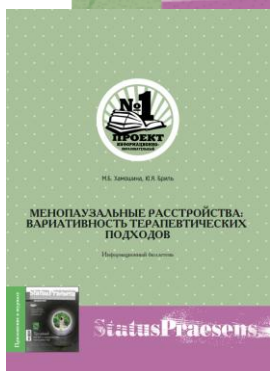


- 10% Физиологическое течение климактерия
- 10% Среднетяжёлое и тяжёлое течение климактерического синдрома
- 75% Выраженные вазомоторные симптомы (приливы)
- 25% Приливы сохраняются 5 лет и более
- 40% Расстройства сна

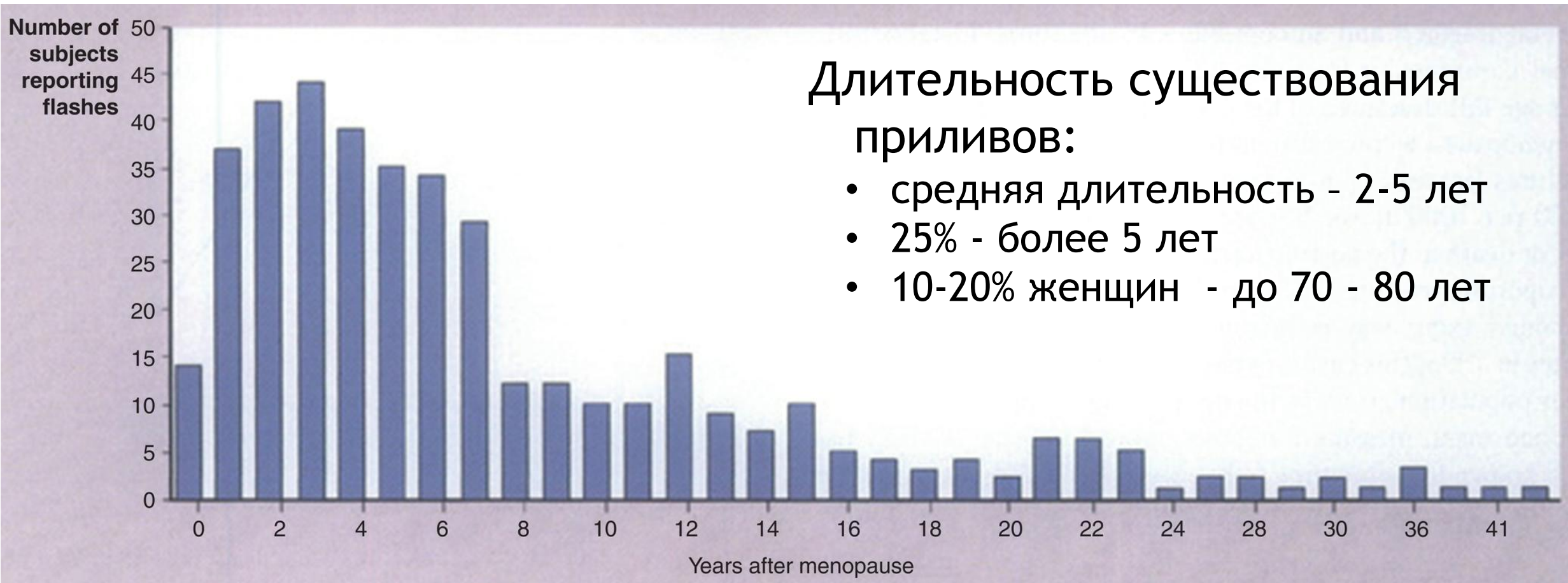
## Частота встречаемости симптомов КС среди женщин с осложнённым течением климактерия \*\*



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



# Когда же это закончится?

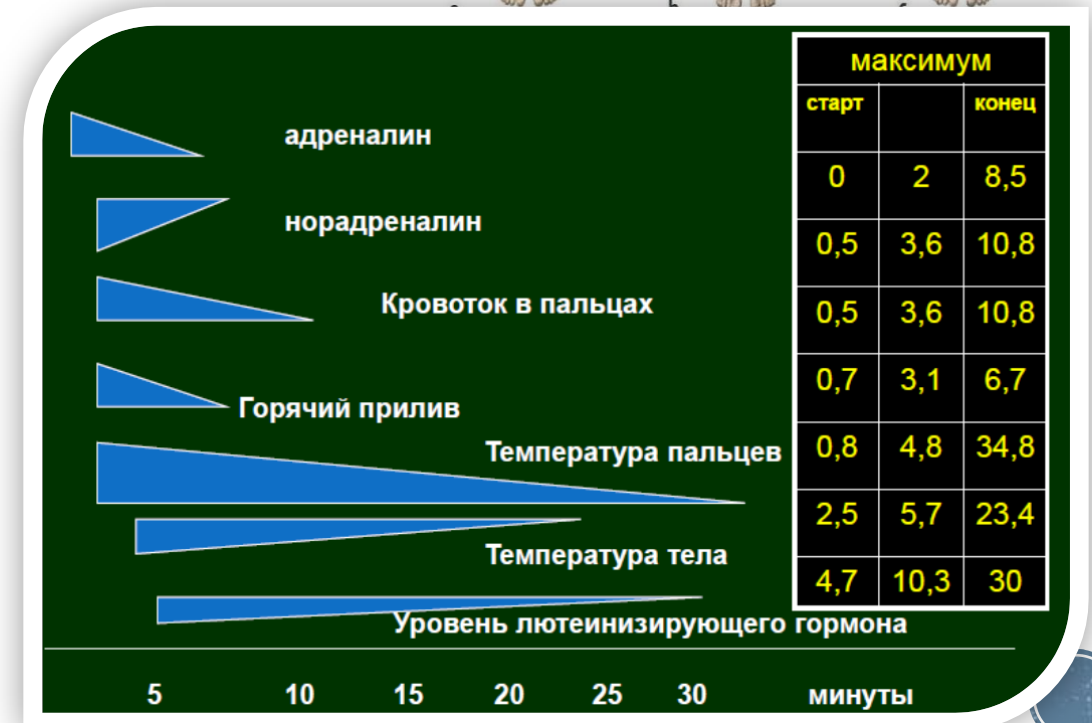
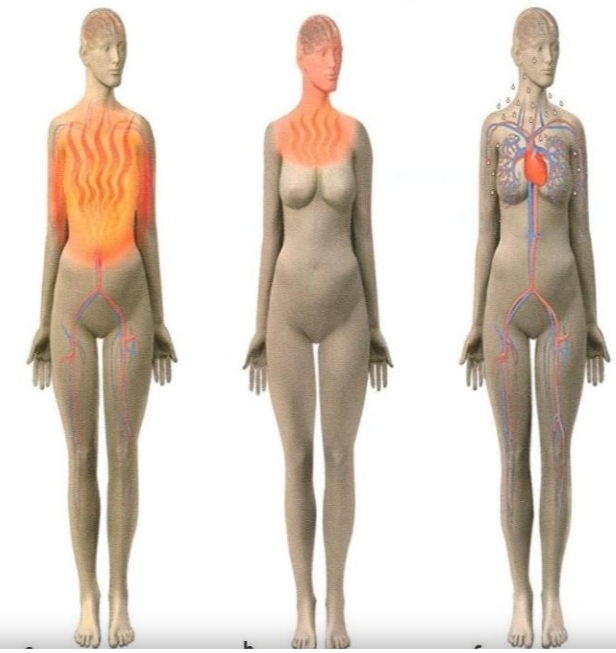


*Infertility and reproductive endocrinology. (2015). In E. Bieber, J. Sanfilippo, I. Horowitz, & M. Shafi (Eds.), Clinical Gynecology (pp. 865-1078). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139628938.058*

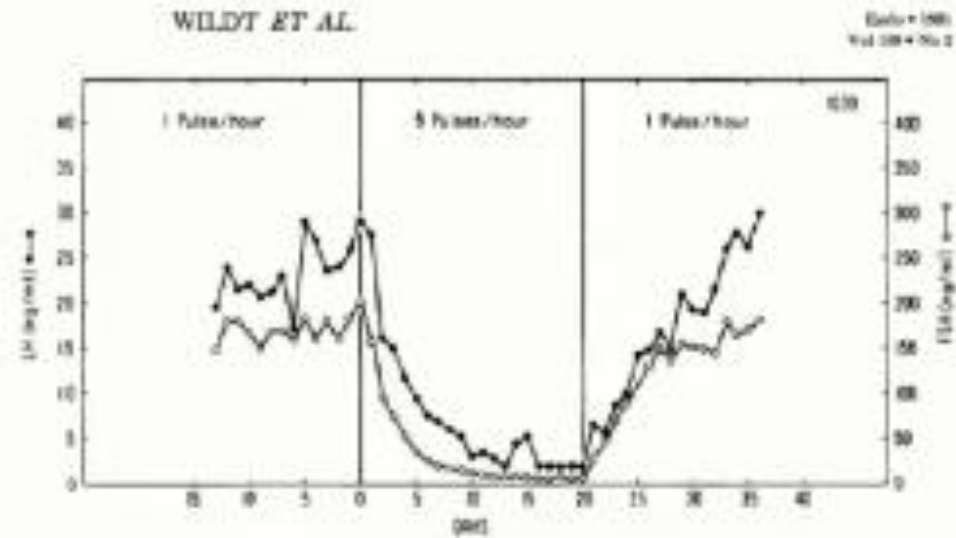
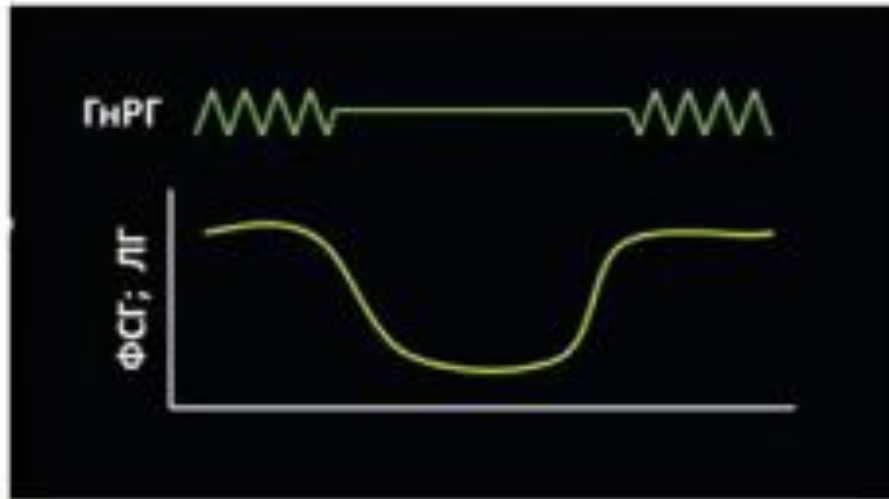


# Приливы – классический менопаузальный симптом

- Приливы испытывают не все женщины
- Европа - 70-80%
- Китай - 18-35%
- Япония - 10-20%
- Индейцы майя - 0%



# ВАЖНОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ СЕКРЕЦИИ ГНРГ



Нейрогормональная регуляция репродуктивной системы зависит не только от уровня (тоническая секреция) содержания гормонов, но в равной степени и от ритма (пульсовая секреция) продукции гонадолиберина (ГнРГ) и гонадотропинов (ФСГ и ЛГ)

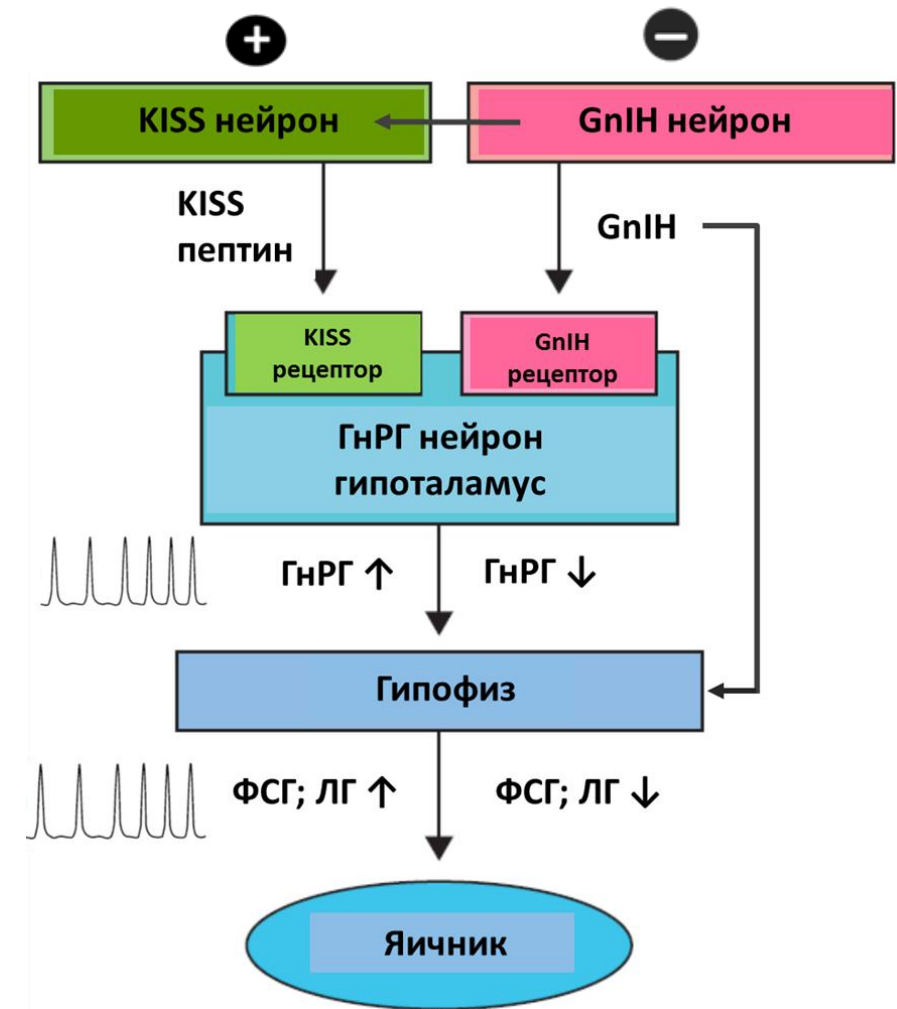




# ПУЛЬСОВАЯ СЕКРЕЦИЯ ГНРГ В ГИПОТАЛАМУСЕ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ ВСЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

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)

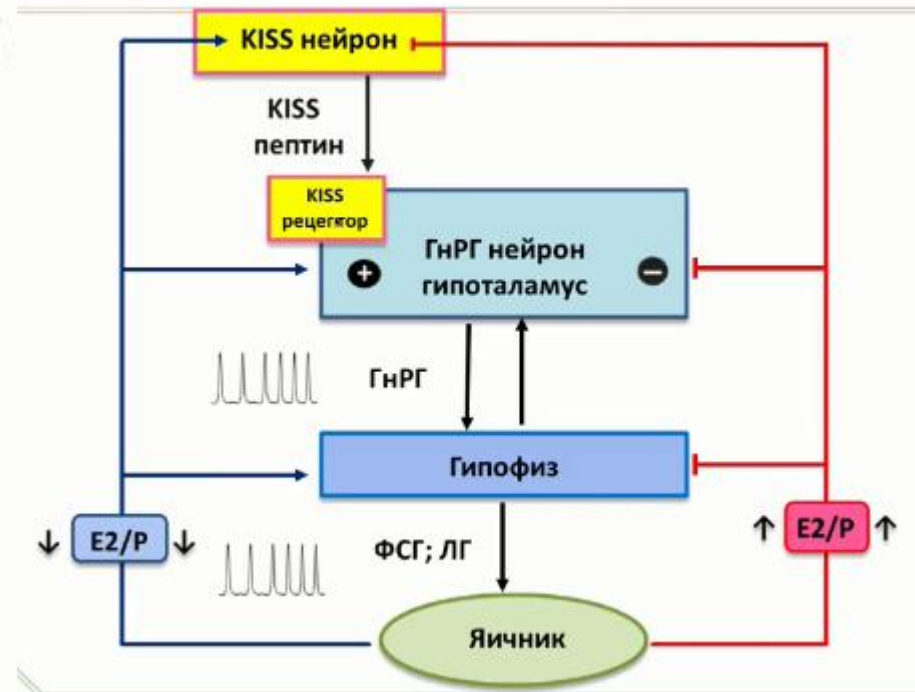
Kiss1-нейроны аркуатного ядра инфундибулярной области участвуют в отрицательной обратной\* связи эстрадиола на гонадотропины, обеспечивая тоническую и пульсационную секрецию ГнРГ

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

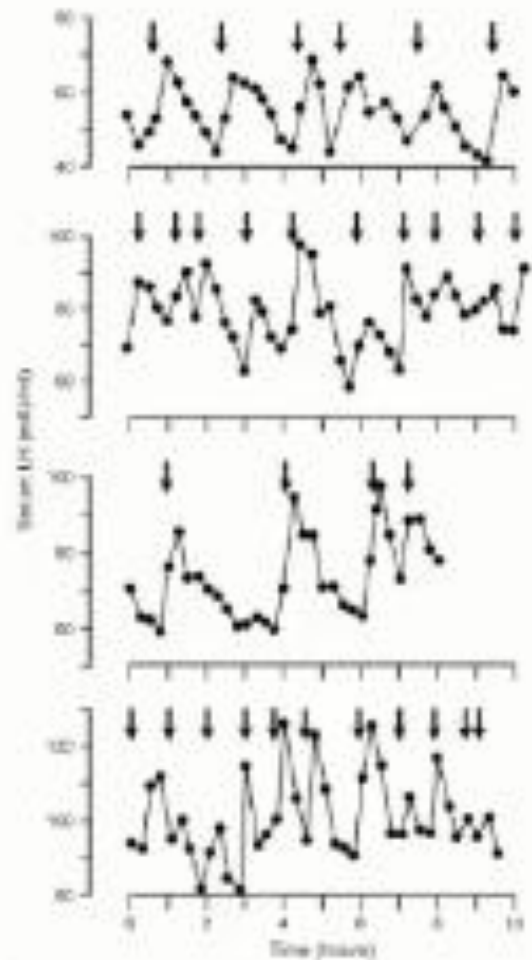
\* Группа нейронов *KNDy*

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

1999 год. Lee et al., Открыт KISS пептин

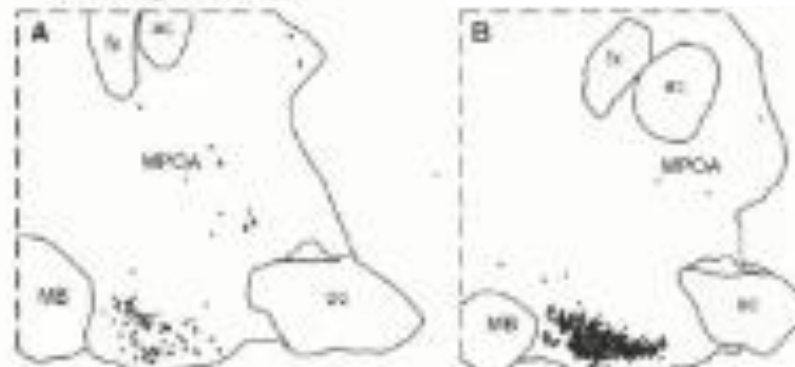


# KNDy нейроны: роль в генерировании приливов жара

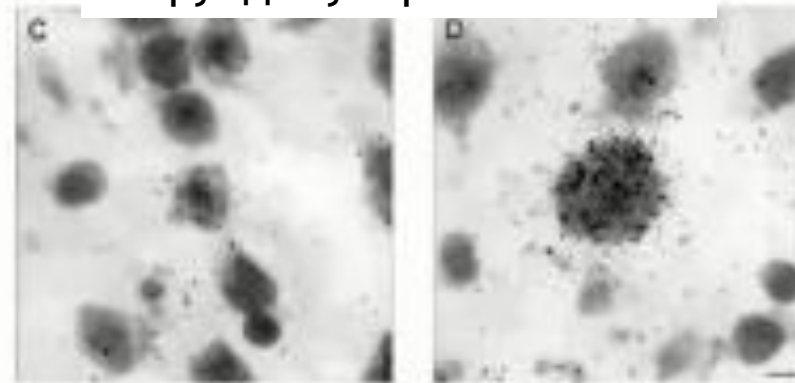


Adapted from Casper et al. 1979

Переходный период    Постменопауза



инфундибулярная область



Adapted from Rometo et al. 2007



# 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.

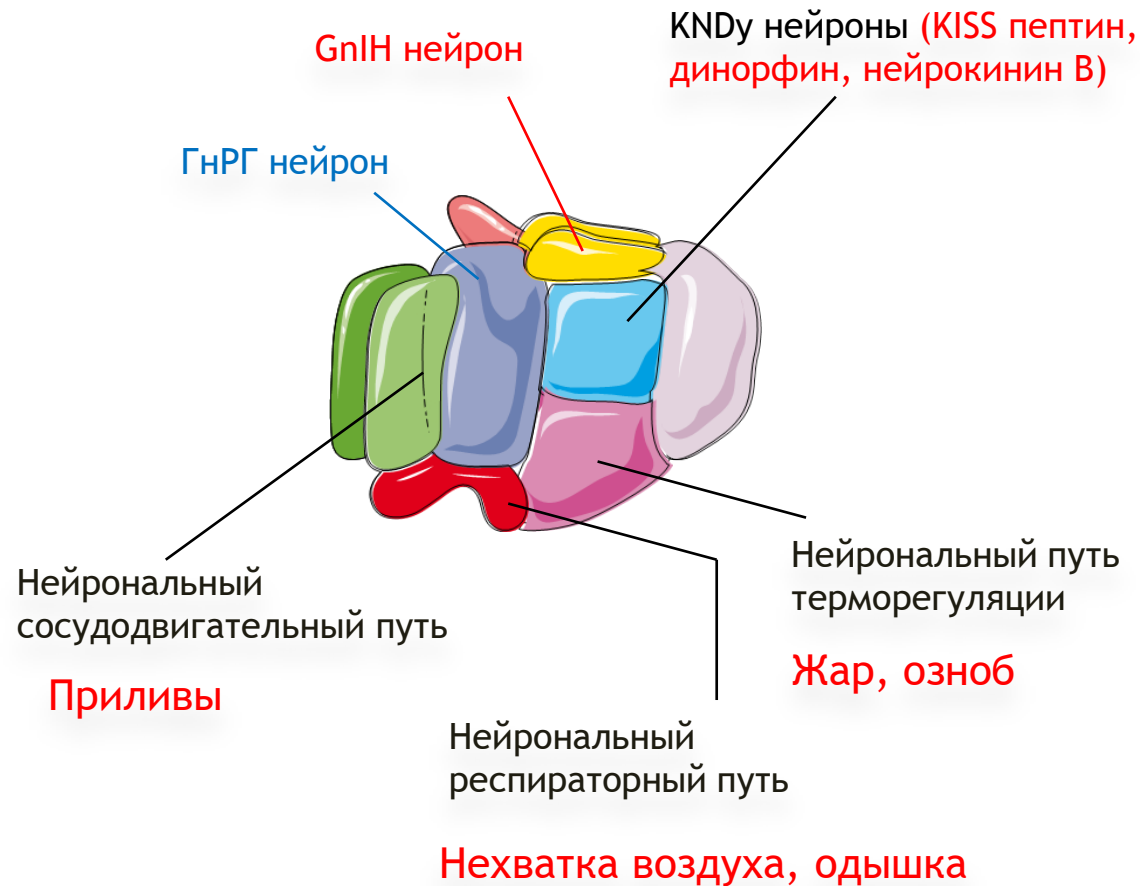
- Женщины с ВМС сделали на 82% больше амбулаторных визитов к врачам (95% ДИ, 81-83;  $p < 0,001$ ) – дополнительно 1,5 млн визитов в год
- **Рост** затрат на 1 пациента в год: прямых - на US\$ 1346, непрямым – US\$ 770, **всего - US\$ 27,668,410**

*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.

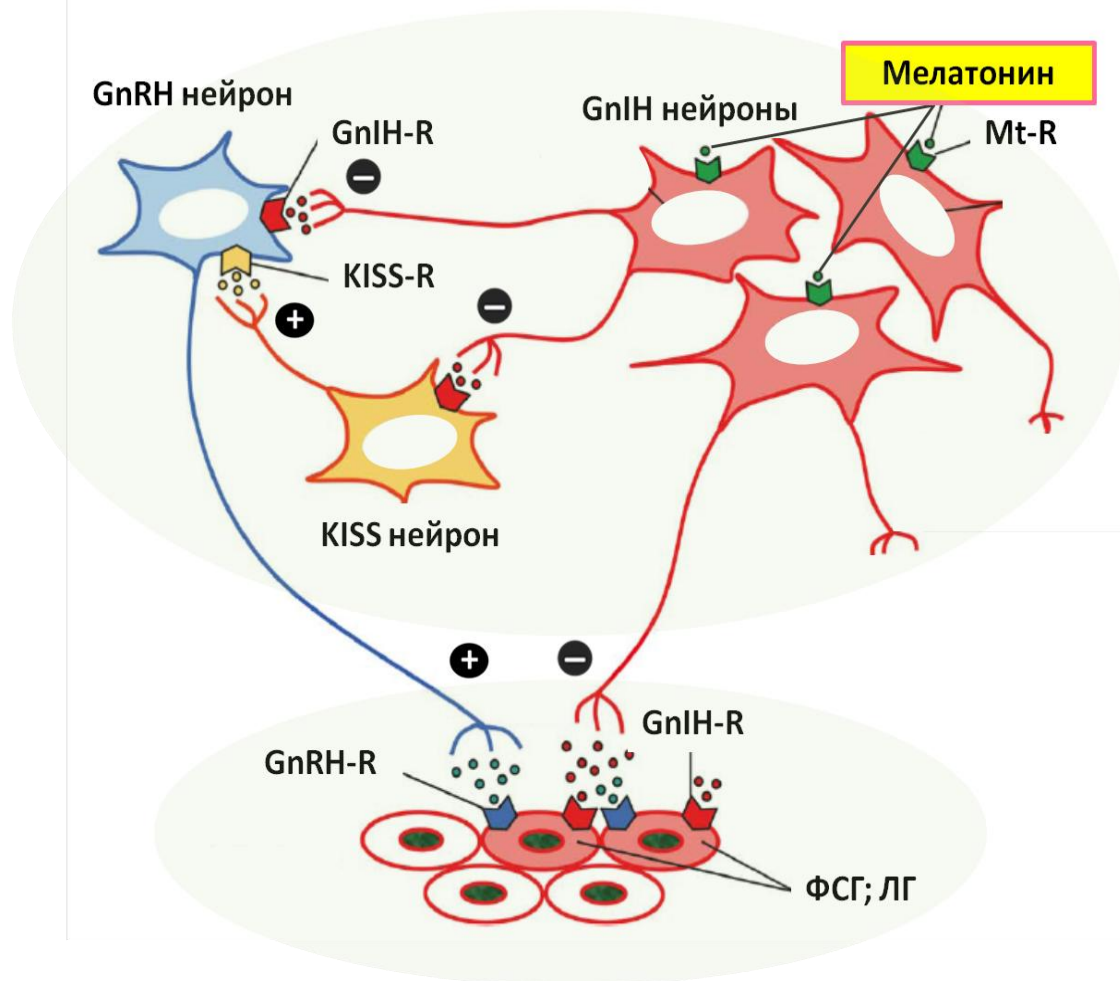
# Близость супрахиазматических структур - причина ВСС. Влияние мелатонина



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**

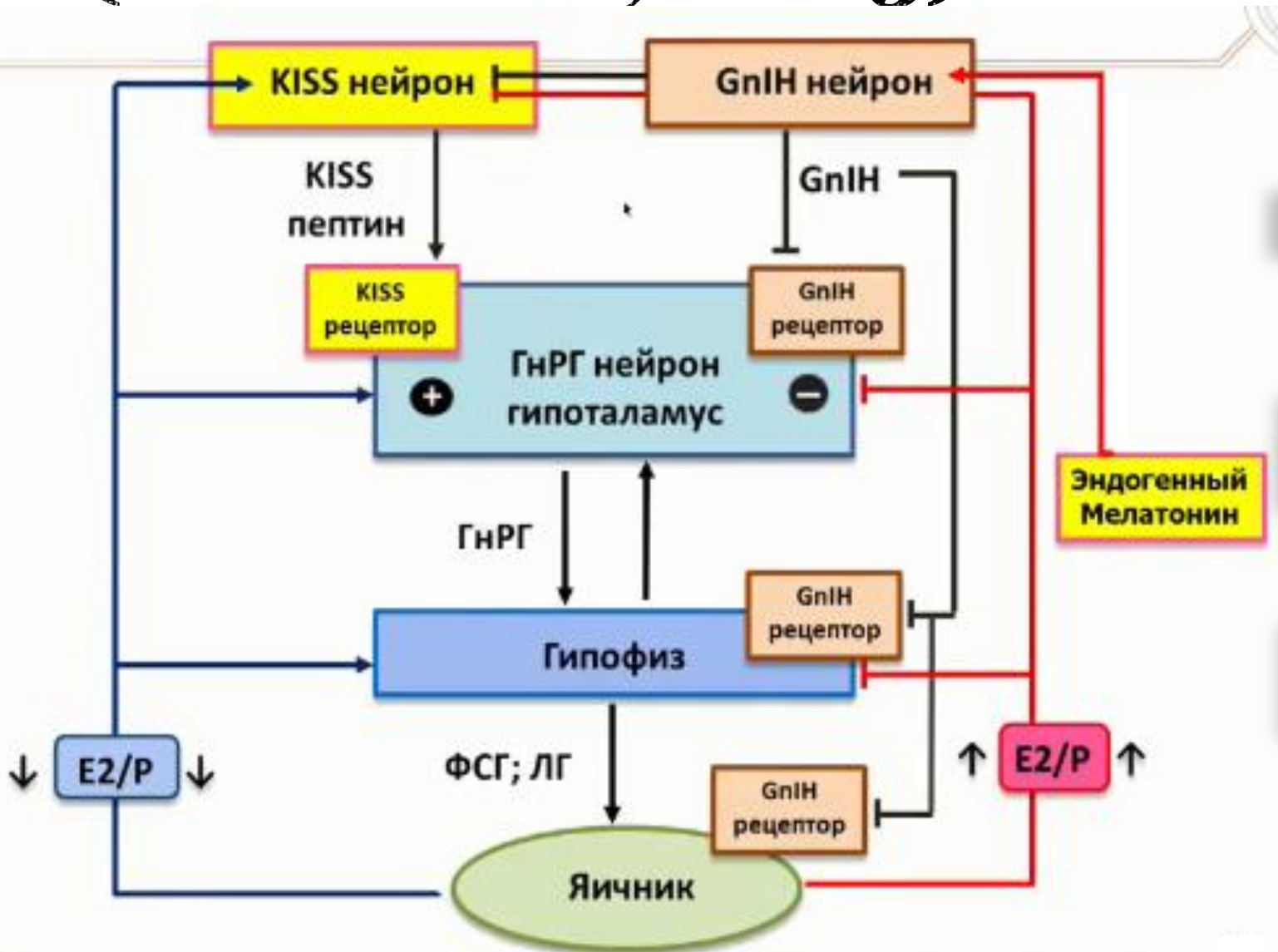
# Роль Мелатонина в центральном звене регуляции репродуктивной системы



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





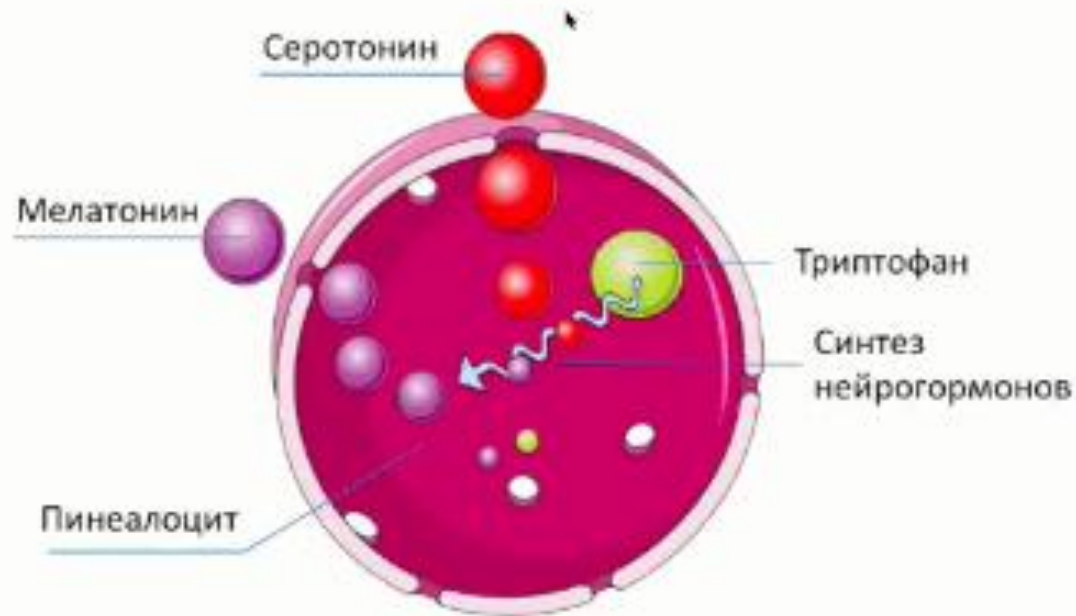
Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то МЕЛАТОНИН можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход ЭТИХ часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке

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





Основной объем мелатонина образуется в секретирующих клетках эпифиза – пинеалоцитах (триптофан → серотонин → мелатонин)

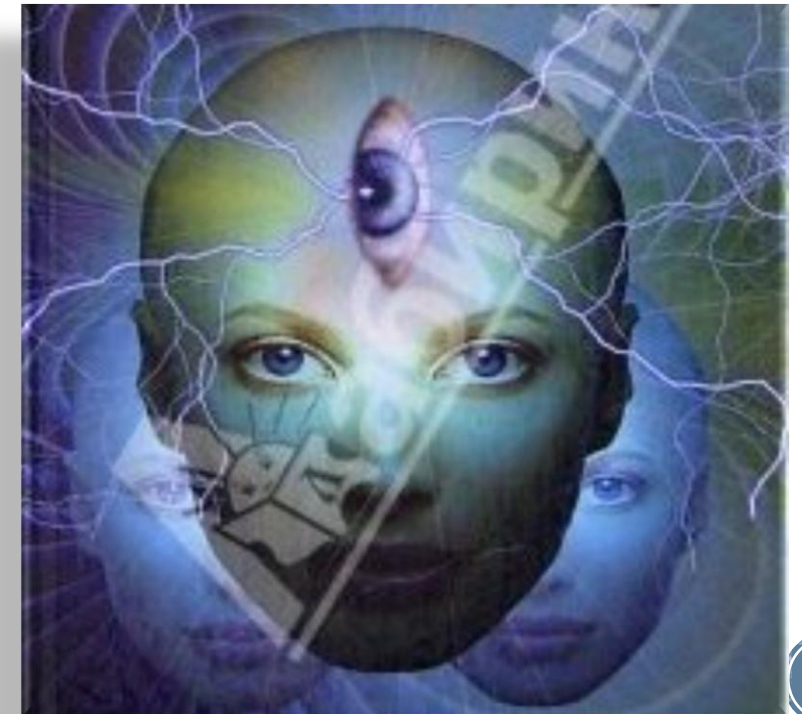
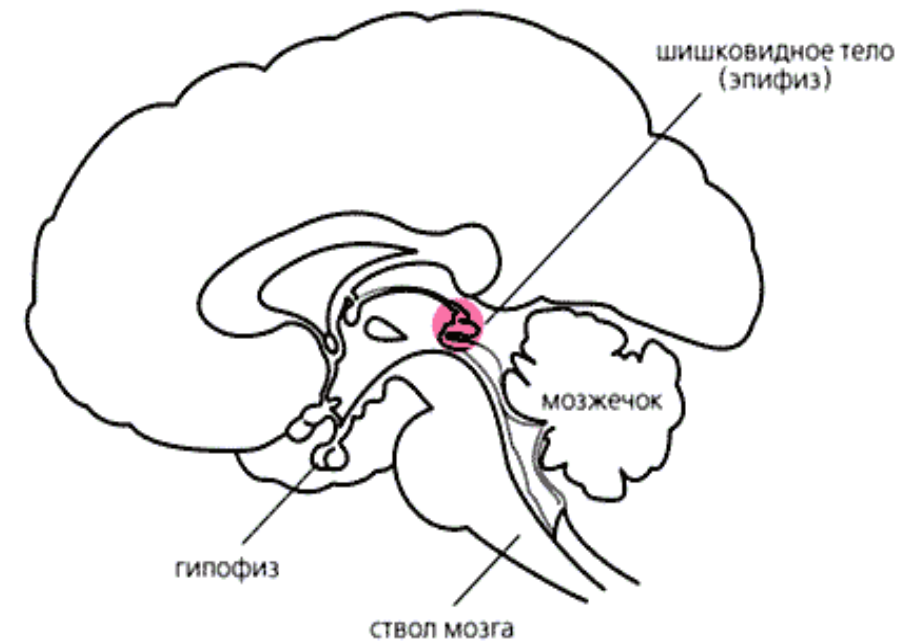


- Совокупность нормально функционирующих пинеалоцитов эпифиза можно определить, как «функциональную плотность пинеалоцитов»
- Функциональная плотность — это комплекс параметров, отражающих функциональную способность ткани, органа или клетки при отсутствии патологии или при биологическом старении

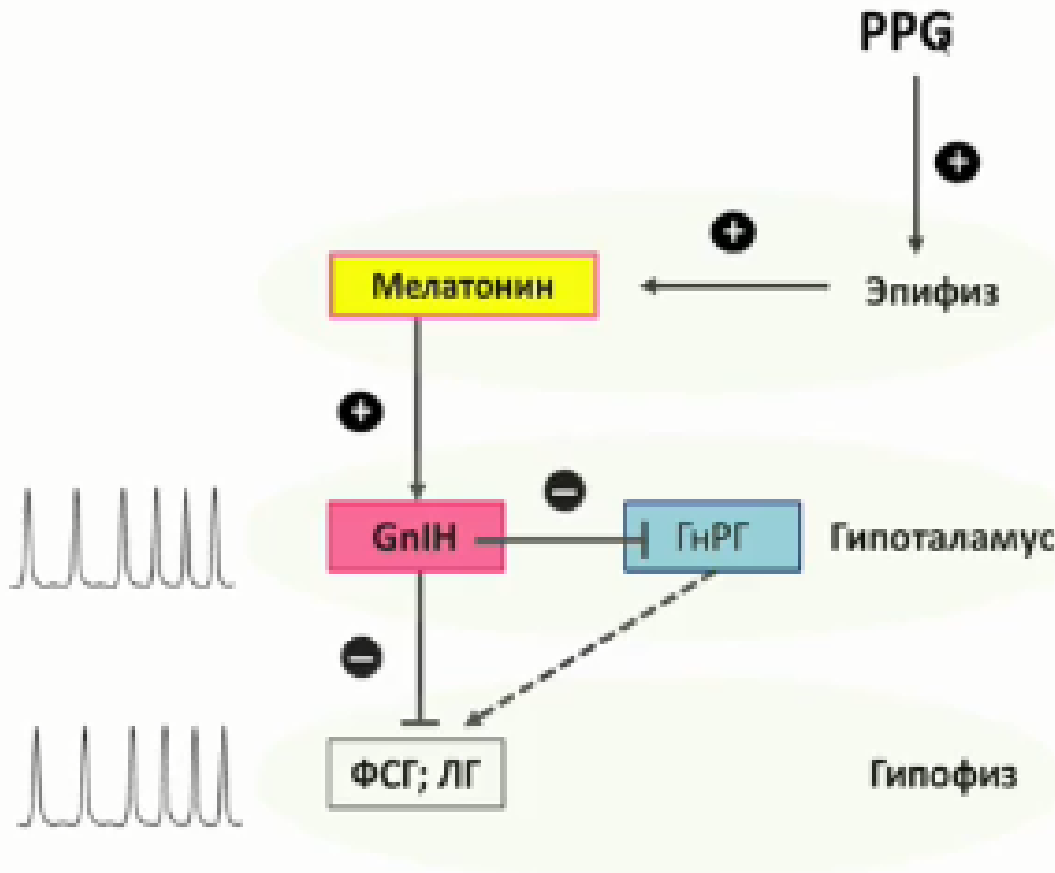


# Основные функции эпифиза

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



# PPG (Polypeptides of Pineal Gland) Класс-эффект



## PPG

восстанавливают  
функциональную  
плотность  
пинеалоцитов и  
повышают секрецию  
эндогенного  
мелатонина

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



# Активация синтеза мелатонина и серотонина пинеалоцитами после в/м введения PPG



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

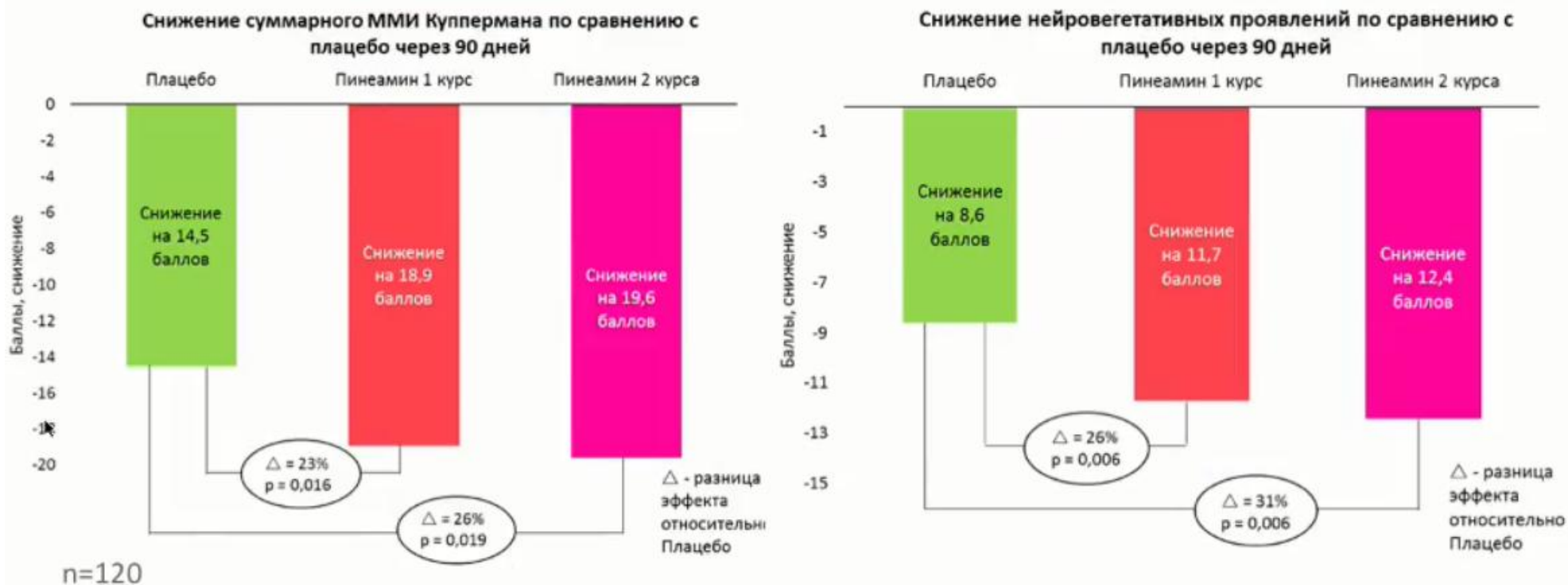


РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при невроvegetативных и психоэмоциональных проявлениях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



Механизм действия Пинеамина направлен в первую очередь на снижение нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

Двукратный курс Пинеамина имеет статистически достоверное преимущество перед плацебо.



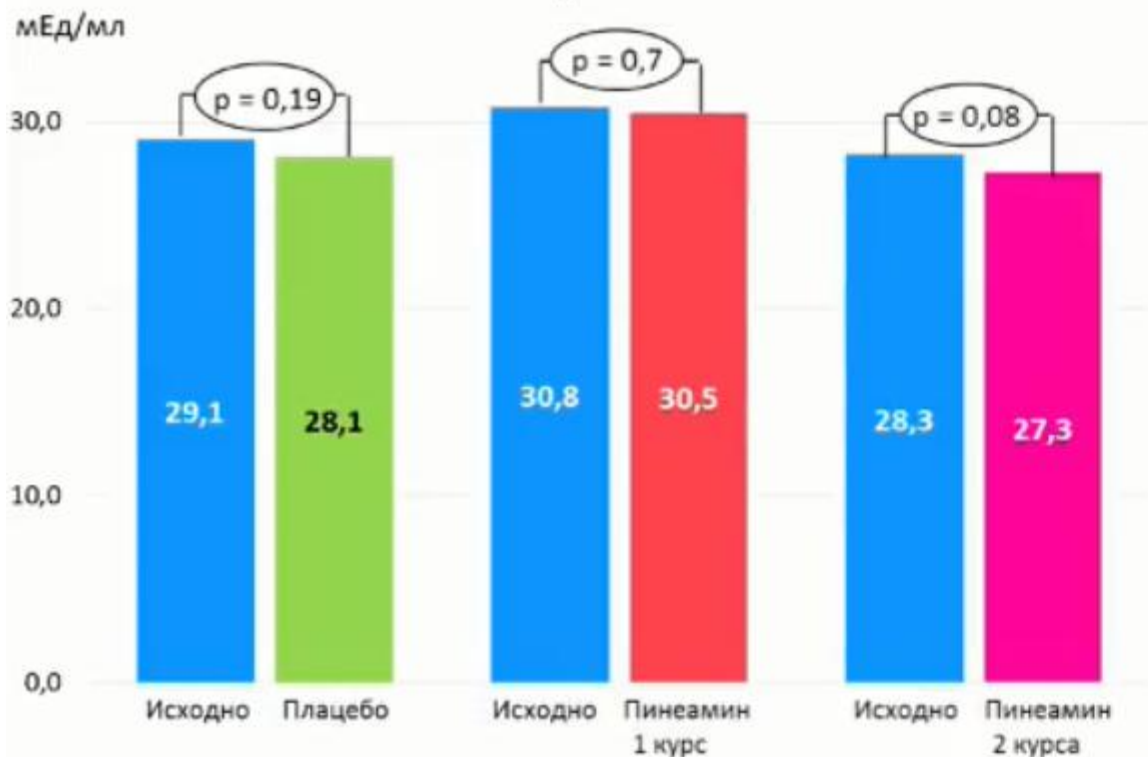
# PPG препарат ПИНЕАМИН

## Не влияет на уровни гонадотропинов

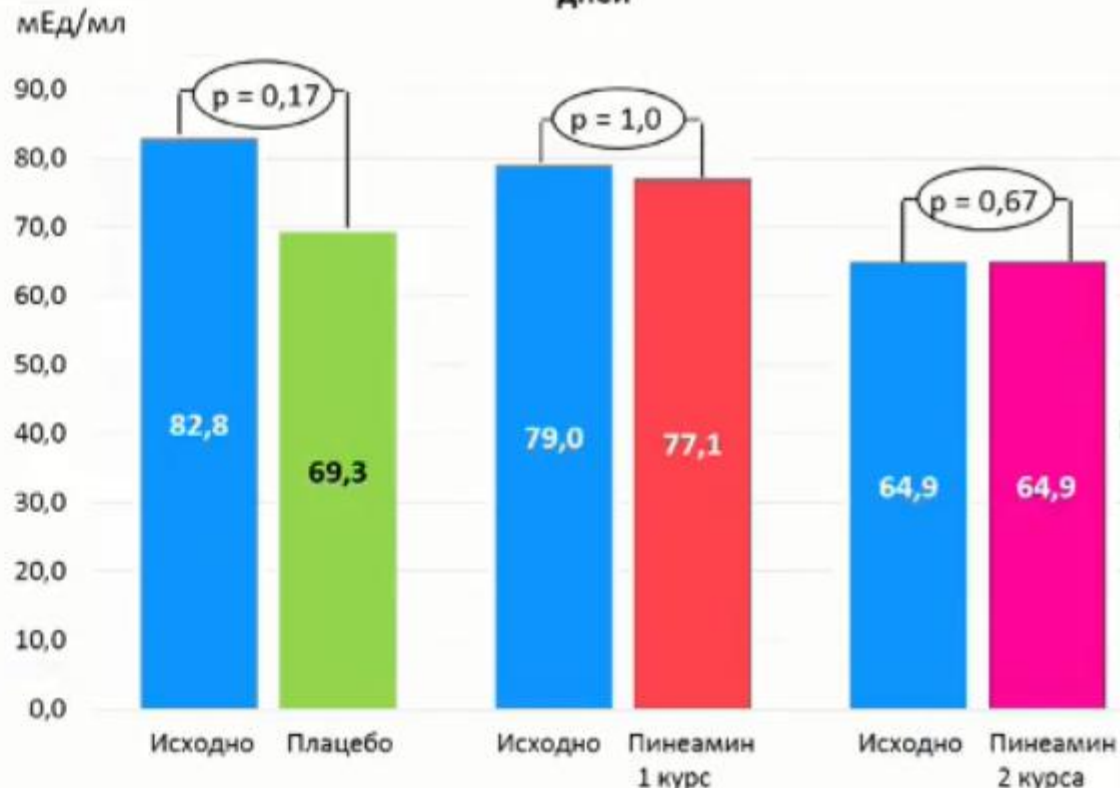
### ЛГ

### ФСГ

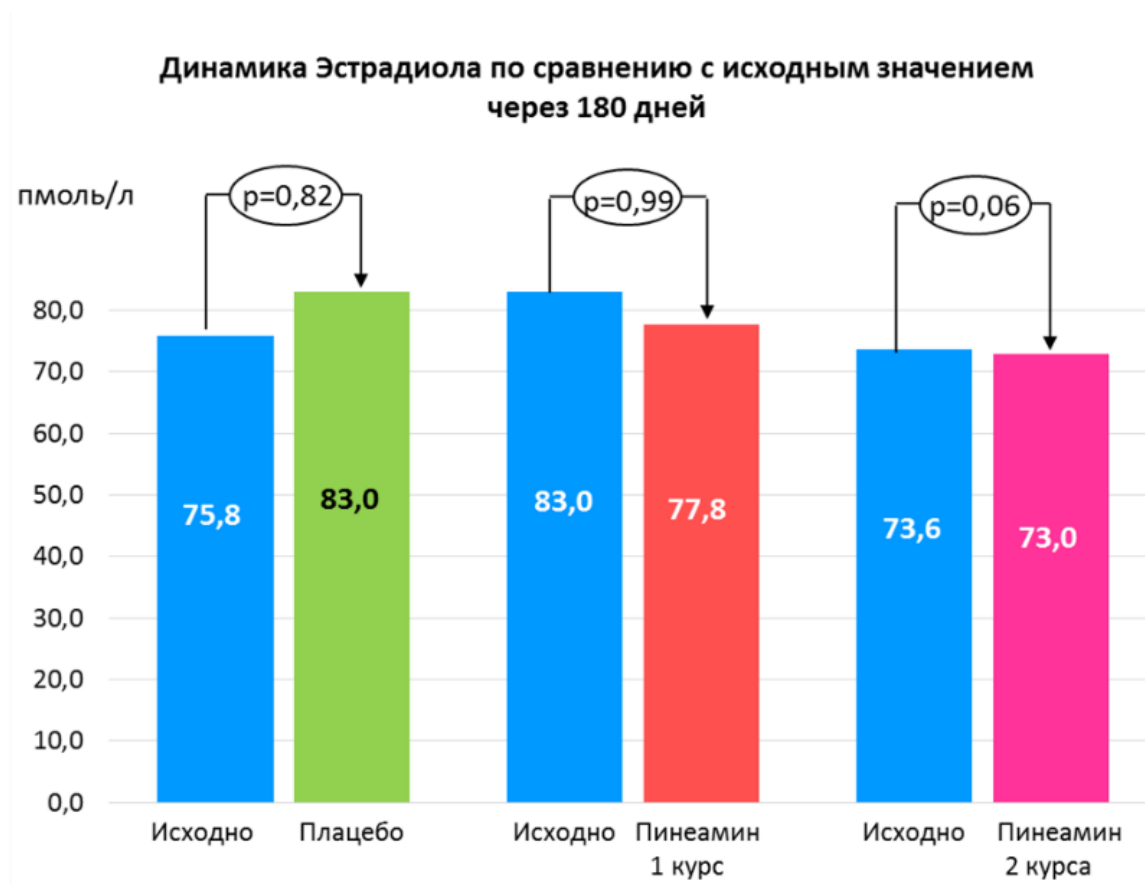
Динамика ЛГ по сравнению с исходным значением через 180 дней



Динамика ФСГ по сравнению с исходным значением через 180 дней



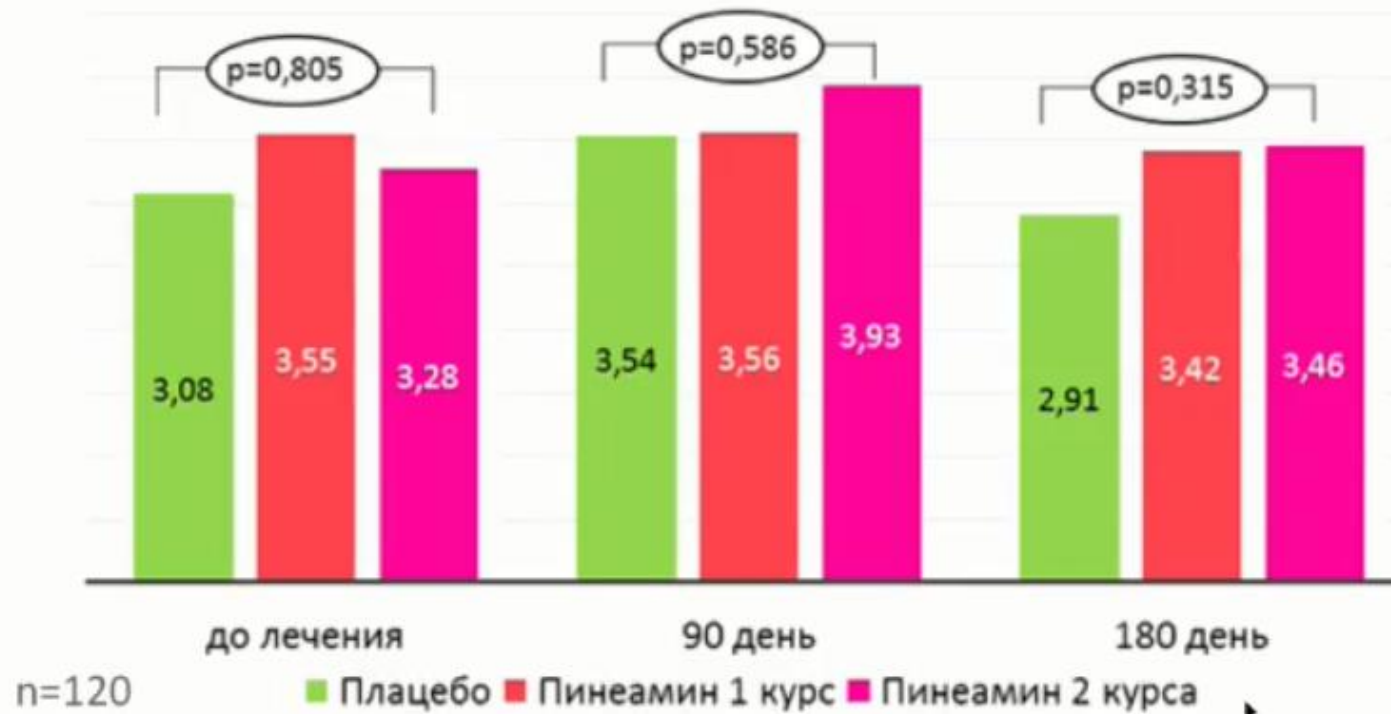
**Пинеамин<sup>®</sup> имеет центральный механизм действия  
→ увеличивает функциональную плотность  
пинеалоцитов → пролонгированный эффект синтеза  
эндогенного мелатонина → длительное удержание  
эффекта → Можно проводить короткие 10-ти  
дневные курсы не чаще чем 2 – 3 раза в год.**





# Отсутствие пролиферативного эффекта PPG препарат ПИНЕАМИН

## УЗИ. Динамика эндометрия (мм)

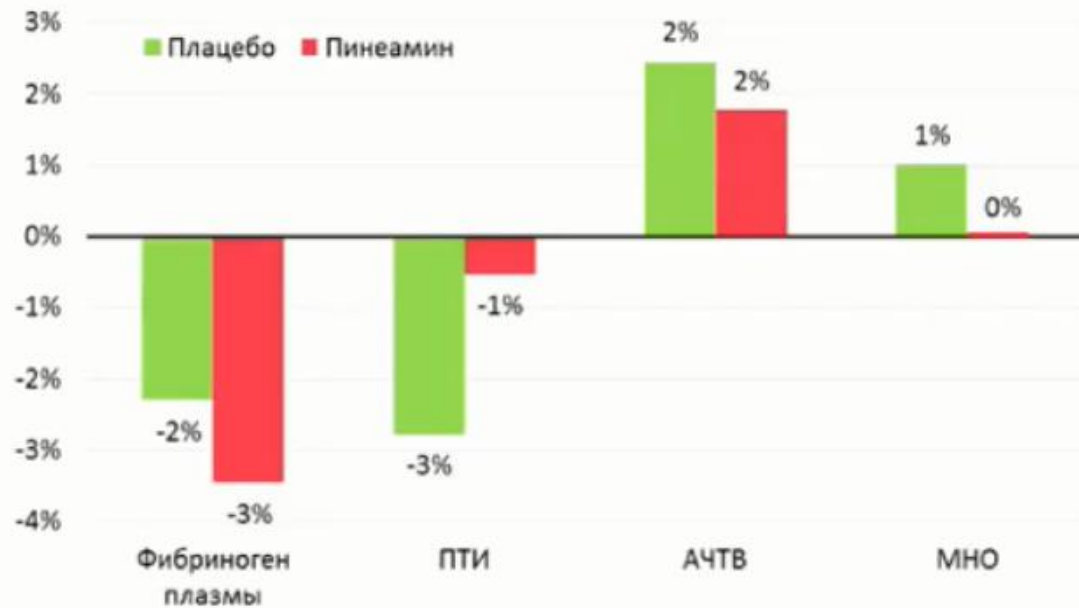


Толщина эндометрия статистически не увеличивалась в группах, получавших Пинеамин®. Клинически значимых отклонений в состоянии эндоцервикса по данным мазков шейки матки по Папаниколау не выявлено ни у одной из пациенток в ходе исследования



# PPG препарат ПИНЕАМИН можно назначать пациенткам с варикофлебитом в анамнезе, варикозе, после склеротерапии

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 можно назначать пациенткам с холециститами, после холецистэктомии



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 можно назначать пациенткам с дислипидемиями



Не влияет на липидный профиль

Гипертриглицеридемия не является противопоказанием

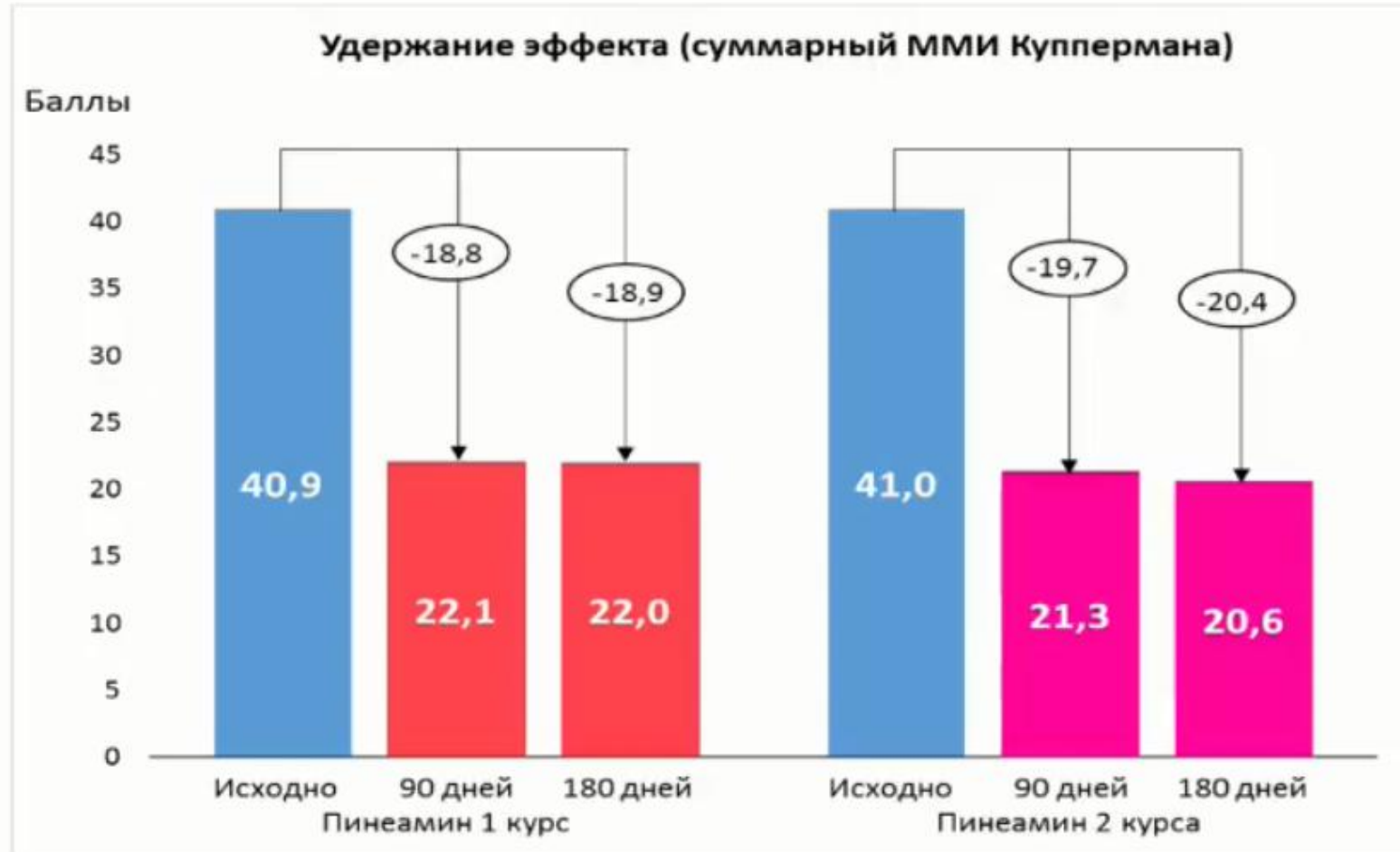
\*p=0,04

	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)	
	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	Пинеамин	Плацебо	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



# PPG препарат ПИНЕАМИН

## Не требует постоянного назначения



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



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

- Наличие противопоказаний для МГТ
  - Соматическое неблагополучие
  - Гинекологическая патология
  - Злокачественные заболевания
- Трудный пациент
- 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. ]

