

Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом

© М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ^{1, 2}, Н.А. ТАТАРОВА³, В.Н. КАСЯН⁴, А.С. ПЕТРОСЯН⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ООО Центр традиционной медицины «Желтый Император», Москва, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность препарата Пинеамин при лечении женщин с климактерическим синдромом в естественной постменопаузе.

Материал и методы. Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое клиническое исследование проводили с участием 94 пациенток в естественной постменопаузе, которые были рандомизированы в основную группу ($n=46$), получавшую тестируемый препарат Пинеамин, и контрольную группу ($n=48$), получавшую плацебо. Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга, рандомизации, этапа лечения и периода последующего наблюдения. Исследуемые препараты вводили внутримышечно в течение 10 дней от начала этапа лечения. Эффективность оценивали на основании анализа изменения полученных баллов по шкалам Грина, **HADS**, **MENQOL**, а также числа приливов в течение суток, скорости засыпания и числа ночных пробуждений. Было также оценено изменение концентрации мелатонина сульфата в моче.

Результаты. В группе, получавшей Пинеамин, было отмечено более выраженное снижение суммарного балла по шкале Грина по сравнению с таковым в группе плацебо ($p<0,05$). Лечение препаратом Пинеамин также приводило к большему снижению баллов по подшкалам тревоги, депрессии и вазомоторных симптомов шкалы Грина, а также подшкалам тревоги и депрессии шкалы **HADS** ($p<0,05$). В основной группе на 90-й день от начала лечения было продемонстрировано более выраженное снижение общего балла по шкале **MENQOL** ($p=0,010$). Применение препарата Пинеамин приводило к более быстрому засыпанию ($p=0,023$), уменьшению числа ночных пробуждений и приливов в сутки ($p<0,05$). Уровень мелатонина сульфата был также выше в основной группе ($p=0,002$).

Заключение. Применение препарата Пинеамин оказалось эффективным в комплексном облегчении проявлений климактерического синдрома: снизилась выраженность вазомоторных симптомов, проявлений тревоги и депрессии, а также улучшилось качество сна, снизилось число ночных пробуждений и увеличилась скорость засыпания.

Ключевые слова: климактерический синдром, Пинеамин, менопауза, шкала Грина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ярмолинская М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Татарова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6058-8801>

Касян В.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9773-1501>

Петросян А.С. — e-mail: petr.anna@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Касян В.Н. — e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):88–98.

<https://doi.org/10.17116/rosakush20212102188>

Efficacy of non-hormonal therapy for menopausal syndrome treatment

© M.I. YARMOLINSKAYA^{1, 2}, N.A. TATAROVA³, V.N. KASYAN⁴, A.S. PETROSYAN⁵

¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Department obstetrics and gynecology, St. Petersburg, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine, St. Petersburg, Russia;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of reproductive medicine and surgery, faculty of additional professional education, Moscow, Russia;

⁵Traditional medicine center «Zhelyty imperator», Moscow, Russia

Objective. To study the efficacy of Pineamin for treatment of menopausal symptoms in women's natural menopause compared to placebo.

Material and methods. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial included 94 randomized women who had undergone natural menopause. The experimental group ($n=46$) received Pineamin while the control group ($n=48$) received placebo. The study was comprised of screening, randomization, treatment period and follow-up period. Study drugs (Pineamin or placebo, 10 mg) were being administered intramuscularly for 10 days from the beginning of the treatment period. The efficacy endpoints included total score of Greene Climacteric, HADS and MENQOL Scales, frequency of hot flashes, sleep onset rate and frequency of night awakening episodes. Urinary melatonin sulfate concentration was also evaluated.

Results. In the group of Pineamin there was a significant decrease of Greene Climacteric Scale total score compared to placebo ($p<0.05$). General scores of anxiety, depression and vasomotor subscales of Greene Climacteric Scale, anxiety and depression subscales of HADS Scale were also significantly lower in Pineamin group compared to placebo ($p<0.05$). Significant decrease of MENQOL Scale total score was also achieved at 90th day from the beginning of the treatment in Pineamin group compared to placebo ($p=0.010$). Treatment with Pineamin demonstrated faster sleep onset ($p=0.023$), decrease of night awakening episodes frequency and decrease of hot flashes frequency during the day. The level of urinary melatonin sulfate was also significantly higher in experimental group ($p=0.002$).

Conclusions. Pineamin showed efficacy for treatment of menopausal syndrome: vasomotor, anxiety and depression symptoms were decreased. The symptoms of sleep disorders in experimental group were also reduced along with decreasing hot flashes frequency.

Keywords: climacteric syndrome, Pineamin, menopause, Greene Scale.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yarmolinskaya M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Tatarova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6058-8801>

Kasyan V.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9773-1501>

Petrosyan A.S. — e-mail: petr.anna@gmail.com

Corresponding author: Kasyan V.N. — e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Yarmolinskaya M.I., Tatarova N.A., Kasyan V.N., Petrosyan A.S. Efficacy of non-hormonal therapy for menopausal syndrome treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(2):88–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102188>

Введение

Климактерический период — это физиологический период жизни женщины, в течение которого доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, сопровождающиеся постепенным снижением функции яичников и прекращением выработки эстрогенов [1, 2]. За несколько лет до полного прекращения овуляций, в период пременопаузы, уровень гонадотропинов в крови постепенно повышается, а эстрогенов и прогестерона — снижается [3, 4]. В результате развивается состояние гипергонадотропного гипогонадизма, которое характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [5].

У большинства женщин в перименопаузе возникает климактерический синдром, симптомы которого начинаются в переходном периоде и достигают своего пика примерно через год после наступления менопаузы [6]. Климактерический синдром — это симптомокомплекс, характеризующийся приливами, потливостью, сердцебиением, нарушением сна, а также различными психическими, поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами, которые развиваются на фоне нарушения процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию [5].

Основные симптомы климактерического синдрома можно разделить на несколько групп:

— вегетососудистые: гипергидроз, головные боли, приливы, озноб, головокружения, тахикардия, симпатоадреналовые и вагоинсулярные кризы;

— психоэмоциональные: раздражительность, сонливость, бессонница, тревога, депрессия, снижение настроения, внимания, ухудшение памяти;

— генитоуринарные и сексуальные: зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;

— скелетно-мышечные: ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз), повышение риска переломов, саркопения [1, 5].

В структуре климактерического синдрома вегетососудистые симптомы широко распространены и встречаются у 40–80% женщин, причем наиболее ярким их проявлением являются приливы жара [7]. Большинство эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют, что многие женщины испытывают более одного симптома на протяжении разных этапов климактерического периода [8, 9]. Поэтому стоит понимать условность данного разделения и тесную взаимосвязь вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений, поскольку представленные симптомокомплексы являются следствием единого патогенетического процесса, вызванного дефицитом эстрогенов и последующим нарушением функций гипоталамо-гипофизарной системы. Более того, в проведенных исследованиях была выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами и эмоционально-психическими нарушениями, такими как бессонница, депрессия, тревога [10–12]. Так, например, частые приливы в течение суток могут нарушать сон и являться причиной хронической бессонницы, и, как следствие, приводить к тревожным и депрессивным расстройствам трудоспособных и социально реализовавшихся женщин, что, безусловно, снижает качество их жизни и заставляет обращаться за медицинской помощью.

К настоящему времени методы лечения пациенток с климактерическим синдромом в основном направлены на восполнение эстрогендефицита с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ), нормализацию функции гипоталамо-гипофизарной оси, что приво-

дит не только к устранению вазомоторных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных расстройств, но также способствует профилактике ряда осложнений со стороны различных систем и органов. Однако существует целый ряд абсолютных и относительных противопоказаний к назначению МГТ, которые требуют очень осторожного и взвешенного подхода при выборе заместительной терапии [1, 13, 14].

Помимо менопаузальной гормональной терапии существуют и альтернативные (негормональные) препараты для лечения пациенток с климактерическим синдромом, к которым относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), габапентин, клонидин, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ), антагонисты рецептора нейрокинина-3 (NK3R).

Одним из таких препаратов негормональной терапии климактерического синдрома является Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ»), действующее вещество которого представлено полипептидами эпифиза, шишковидного тела (*corpus pineale*), син. шишковидной железы — PPG (*polypeptides of pineal gland*), способными восстанавливать нормальную функциональную плотность пинеалоцитов и усиливать синтез эндогенного мелатонина. Механизм действия препарата Пинеамин предположительно основан на том, что индуцированный препаратом синтез эндогенного мелатонина стимулирует активность гонадотропинингибирующего гормона (ГНИГ), который выделяется ГНИГ-синтезирующими нейронами, расположенными в дорсомедиальной области гипоталамуса. Помимо самого ингибирующего воздействия на пульсаторную активность нейронов гипоталамуса, выделяющих гонадотропин-рилизинг гормоны (ГнРГ-нейроны), аксоны ГНИГ-синтезирующих нейронов подходят также к субпопуляции нейронов аркуатного (инфундибулярного) ядра, экспрессирующих альфа-эстрогеновый рецептор (ER α), кисспептин (*kiss*), нейрокинин В (NKВ) и динорфин (*Dyn*) — так называемые KNDy-нейроны [15]. В постменопаузе KNDy-нейроны подвергаются гипертрофии и экспрессируют в повышенном количестве транскрипты генов кисспептина и нейрокинина В (рис. 1) [15–17].

В связи с тем, что KNDy-нейроны находятся в непосредственной близости со структурами преоптического ядра, отвечающими за регуляцию температуры, патологическая гиперактивация KNDy-нейронов в состоянии эстрогенодефицита приводит к возникновению многочисленных эпизодов приливов в течение суток, что также оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние женщины, приводя к возникновению бессонницы, развитию тревожного и депрессивного состояния [18, 19].

Ранее было показано, что препарат Пинеамин значительно снижает выраженность проявлений климактерического синдрома (депрессии, тревоги, приливов, нарушений сна) на основании оценки индекса Куппермана и при этом не влияет на уровень половых гормонов в организме женщины, следовательно, разрешен к применению при наличии противопоказаний к МГТ [20].

Цель исследования — оценка эффективности лекарственного препарата Пинеамин при лечении женщин с климактерическим синдромом в естественной менопаузе при использовании комплексного подхода в соответствии с актуальными клиническими и регуляторными требованиями для диагностики климактерического синдрома

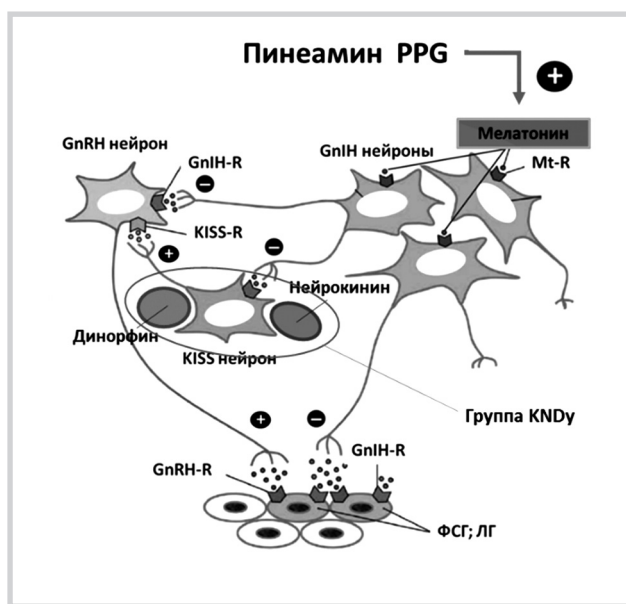


Рис. 1. Механизм действия препарата Пинеамин.

GnRH — гонадотропин-рилизинг гормон (гонадолиберин); GnIH — гонадотропин-ингибирующий гормон (гонадоингибин); Mlt-R — рецептор мелатонина; KISS-R — рецептор кисспептина; GnRH-R — рецептор гонадолиберина; GnIH-R — рецептор гонадоингибина.

Fig. 1. Pineamin mode of action.

GnRH — gonadotropin-releasing hormone (gonadolibere); GnIH — gonadotropin-inhibitory hormone (gonadoinhibin); Mlt-R — melatonin receptor; KISS-R — kisspeptin receptor; GnRH-R — gonadolibere receptor; GnIH-R — gonadoinhibin receptor.

и отдельных его проявлений — вазомоторных и психоэмоциональных. Кроме того, проведение поисковой части исследования и оценка уровня мелатонина сульфата в моче были обусловлены потребностью более детального изучения механизма, лежащего в основе ранее продемонстрированной эффективности препарата Пинеамин.

Материал и методы

Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) при климактерическом синдроме было проведено на базе 14 исследовательских центров на территории Российской Федерации (РФ).

Исследование проводили в соответствии с утвержденным протоколом, рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH), применимыми нормативами и рекомендациями, касающимися проведения клинических исследований, и этическими принципами Хельсинкской декларации, а также требованиями законов РФ, регламентирующих проведение клинических исследований.

В качестве исследуемой популяции в настоящее исследование были включены женщины в возрасте от 45 до 65 лет, находящиеся в естественной постменопаузе (более 12 мес от момента последней менструации) с проявлениями климактерического синдрома, в том числе имеющие противопоказания к назначению менопаузальной гормональной терапии или отказавшиеся от нее. Пациентки, включенные в исследование, также имели оценку клинических

проявлений климактерического синдрома по шкале Грина [5, 21] более 21 балла, а также, в соответствии с критериями включения, от 1 до 2 баллов по системе **BI-RADS** (стандартизированная шкала оценки результатов маммограммы, УЗИ и магнитно-резонансной томографии по степени риска наличия злокачественных новообразований молочной железы).

Критериями невключения в настоящее исследование являлись следующие: наличие клинически значимых отклонений при гинекологическом осмотре и инструментально-лабораторном обследовании на этапе скрининга, наличие противопоказаний к приему исследуемых препаратов, хирургическая или медикаментозная менопауза, сахарный диабет, индекс массы тела более 30,0 кг/м², а также любая проводимая гормонотерапия или прием альтернативных препаратов для коррекции климактерического синдрома менее, чем за 8 нед до скрининга.

В исследование были рандомизированы 94 пациентки: пациентки основной группы ($n=46$) получали Пинеамин (10 мг), а контрольной ($n=48$) — плацебо (10 мг). Продолжительность лечебного курса составила 10 дней. Исследование имело параллельный дизайн, что позволило оценить превосходящую эффективность препарата Пинеамин по сравнению с плацебо. Исследование было слепым как для пациенток, так и для врачей-исследователей (клиницистов) и врачей-лаборантов. Выбор данной популяции и дизайна исследования полностью согласуется с текущими требованиями контролируемых органов РФ, Евро-Азиатского экономического союза (ЕАЭС) и Европейского Союза (ЕС).

Период скрининга составлял не более 28 дней. При визите пациенток приглашали в исследовательский центр для первичного обследования. Пациентке в доступной форме предоставляли информацию об исследуемых препаратах и процедурах исследования, и если пациентка была согласна на участие в исследовании, она подписывала форму информированного согласия.

Временные рамки периода лечения составляли 90 дней, а после завершения терапии проводили период последующего наблюдения длительностью 90 дней, в течение которого пациентки не получали терапию исследуемыми препаратами.

Оценку конечных точек эффективности применения препарата проводили на основании анализа общего балла и баллов по подшкалам депрессии, тревоги и вазомоторных симптомов шкалы Грина, анализа уровня депрессии и тревоги шкалы **HADS (Hospital anxiety and depression scale)** [22, 23], а также общего балла по шкале **MENQOL (Menopause-specific quality of life)** [24]. Для этого пациенткам было предложено заполнять указанные опросники перед началом введения исследуемых препаратов и во время исследования — на 14-й, 30-й, 90-й и 180-й дни от начала лечения (визиты 3-й, 4-й, 6-й и 7-й).

На 60-й день от начала лечения (визит 5-й) проводили только оценку параметров безопасности — жизненно важных показателей (АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела), показателей физического обследования, а также нежелательных явлений.

Для оценки выраженности вазомоторных симптомов оценивали число приливов в сутки. Симптомы нарушения сна изучали на основании подсчета средней скорости засыпания и среднего числа ночных пробуждений. Для этого в период скрининга и на каждом визите пациентке выдавали дневник регистрации числа приливов в сутки, скоро-

сти засыпания и числа ночных пробуждений, где она ежедневно отмечала каждый эпизод прилива, каждое свое ночное пробуждение непосредственно в момент пробуждения с последующим подсчетом общего числа ночных пробуждений каждую ночь, а время засыпания было оценено ретроспективно на утро. Оценку числа приливов, скорости засыпания и числа ночных пробуждений пациентки проводили ежедневно на протяжении 1 недели до визита, причем во время визита врач-исследователь рассчитывал среднее значение за 7 дней.

Для оценки динамики уровня мелатонина сульфата производили забор мочи перед началом лечения, а также на 14-й, 30-й, 60-й и 90-й дни от начала приема исследуемых препаратов, причем образец мочи пациентка приносила с собой на очередной визит, поскольку в соответствии с алгоритмом взятия биоматериала сбор мочи должен был осуществляться сразу после пробуждения.

В качестве исходного значения (**baseline**) для анализа динамики изменения исследуемых параметров эффективности выступали результаты оценки во время визита рандомизации (визит 2, день 0).

Статистический анализ производили с применением языка программирования для статистической обработки данных **R**, версия 3.5.1. Непрерывные (количественные) данные проанализированы с помощью числа наблюдений, среднего арифметического (**mean**), стандартного (среднеквадратического) отклонения (**SD**). Для сравнения показателей при визитах по сравнению с исходным уровнем использовали **t**-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона для парных сравнений, в зависимости от результатов проверки соблюдения нормальности распределения в каждой из обследуемых групп.

Результаты

Средний возраст участниц исследования в основной группе составил 53 года, в контрольной — 54 года. Все участницы исследования были сопоставимы по своим демографическим параметрам ($p>0,05$).

Оценку изменения параметров эффективности проводили путем межгруппового сравнения значений на 14-й, 30-й, 90-й, 180-й дни (3-й, 4-й, 6-й, 7-й визиты, соответственно) относительно исходного уровня.

Оценка по шкале Грина

Для сравнения эффективности исследуемых препаратов важно было убедиться в том, что между исследуемыми группами перед началом лечения отсутствуют значимые различия исходных показателей, которые выступают в качестве конечных точек исследования. По данным проведенной оценки было установлено, что показатели основной группы, получавшей Пинеамин перед началом лечения (день 0, визит 2), были сопоставимы с таковыми контрольной группы по численным значениям суммарного балла по шкале Грина ($p=0,418$), суммарного балла по подшкале депрессии ($p=0,658$), подшкале тревоги ($p=0,894$), а также подшкале вазомоторных симптомов ($p=0,202$) (**табл. 1—4**).

В течение периода лечения (дни 14-й, 30-й, 90-й) отмечено более выраженное снижение суммарного балла оценки по шкале Грина у пациенток основной группы по сравнению с таковым в контрольной группе ($p=0,023$, $p=0,007$, $p=0,004$ (**см. табл. 1**), соответственно) (**рис. 2**).

К концу периода последующего наблюдения, на 180-й день от начала лечения (визит 7-й), лечение пре-

Таблица 1. Результаты изменения общего балла оценки по шкале Грина у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 1. Outcomes of Greene Climacteric Scale total score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	30,43±6,96	31,60±6,52	0,418
День 14-й	20,44±6,96	24,21±8,76	0,023
День 30-й	18,33±7,45	23,06±9,08	0,007
День 90-й	16,16±8,36	21,62±9,34	0,004
День 180-й	18,24±8,68	21,81±11,41	0,035

Таблица 2. Результаты изменения суммарного балла оценки по подшкале депрессии шкалы Грина у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 2. Outcomes of Greene Climacteric depression subscale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	8,09±2,71	8,17±2,66	0,658
День 14-й	5,36±2,31	6,21±3,27	0,057
День 30-й	4,91±2,51	6,00±3,20	0,051
День 90-й	3,98±2,68	5,92±3,33	< 0,001
День 180-й	4,82±2,67	5,81±3,52	0,053

Таблица 3. Результаты изменения суммарного балла оценки по подшкале тревоги шкалы Грина у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 3. Outcomes of Greene Climacteric anxiety subscale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	9,22±2,50	9,29±2,43	0,894
День 14-й	6,36±2,36	7,23±2,81	0,046
День 30-й	5,53±2,28	7,02±3,16	0,003
День 90-й	4,78±2,72	6,42±3,54	0,011
День 180-й	5,44±2,86	6,46±3,74	0,049

Таблица 4. Результаты изменения суммарного балла оценки по подшкале вазомоторных симптомов шкалы Грина у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 4. Outcomes of Greene Climacteric vasomotor symptoms subscale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	4,65±1,43	5,00±1,29	0,202
День 14-й	3,22±1,52	3,92±1,46	0,071
День 30-й	2,82±1,57	3,54±1,50	0,042
День 90-й	2,42±1,48	3,56±1,53	< 0,001
День 180-й	2,38±1,54	3,12±1,62	0,017

паратом Пинеамин также приводило к большему снижению суммарного балла по шкале Грина (см. рис. 2) по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$).

Во время периода лечения на 3-м визите (день 14-й), 4-м визите (день 30-й), а также к концу периода последующего наблюдения на 7-м визите (день 180-й) наблюдали тенденцию к значимому снижению числа баллов оценки по подшкале депрессии шкалы Грина (см. табл. 2) в основной группе (препарат Пинеамин) по сравнению с контрольной группой (плацебо) ($p = 0,057$, $p = 0,051$, $p = 0,053$ соответственно). Статистически значимое снижение числа баллов оценки по подшкале депрессии в группе пациенток, получавших препарат Пинеамин по сравнению с таковым в группе получавших плацебо ($p < 0,001$), зарегистрировано к концу периода лечения — на 90-й день (рис. 3).

В течение периода лечения (визиты 3-й, 4-й, 6-й) отмечено более выраженное снижение числа баллов по под-

шкале тревоги шкалы Грина в основной группе (см. табл. 3) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,046$, $p = 0,003$, $p = 0,011$ соответственно).

К концу периода последующего наблюдения на 180-й день (визит 7-й) в группе пациенток, принимавших препарат Пинеамин, также наблюдали более выраженное снижение общего балла по подшкале тревоги шкалы Грина ($p = 0,049$) по сравнению с плацебо (рис. 4).

На 4-м визите (день 30-й) и 6-м визите (день 90-й) периода лечения также отмечено более выраженное снижение числа баллов по подшкале вазомоторных симптомов (см. табл. 4) в группе пациенток, получавших препарат Пинеамин, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,042$, $p < 0,001$ соответственно).

К концу периода последующего наблюдения на 180-й день (7-й визит) в основной группе также наблюдали более выраженное снижение числа баллов по подшка-

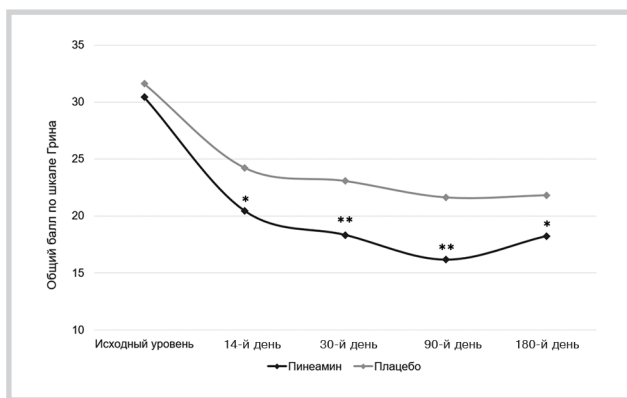


Рис. 2. Результаты изменения общего балла оценки по шкале Грина у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. 2. Flowchart of Greene Climacteric Scale total score.
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

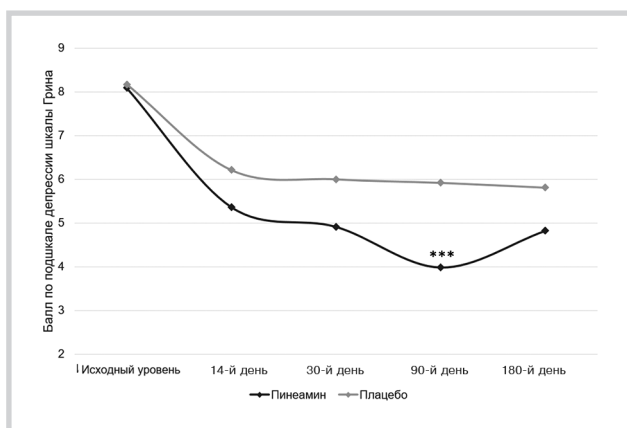


Рис. 3. Результаты изменения балла подшкалы депрессии шкалы Грина у пациенток основной и контрольной групп.
*** — $p < 0,001$.

Fig. 3. Flowchart of Greene Climacteric depression subscale score.
*** — $p < 0,001$.

ле вазомоторных симптомов шкалы Грина по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 5).

Оценка уровня депрессии и тревоги по шкале HADS

Перед началом лечения обе обследуемые группы были сопоставимы по показателю как подшкалы депрессии ($p = 0,450$), так и подшкалы тревоги ($p = 0,731$).

Результаты оценки баллов подшкалы депрессии шкалы HADS продемонстрировали, что на 4-м визите (день 30-й) была отмечена тенденция (табл. 5) к появлению значимых различий между обследуемыми группами ($p = 0,055$). И к концу периода лечения, на 90-й день (визит 6-й), применение препарата Пинеамин приводило к более выраженному снижению числа баллов по подшкале депрессии шкалы HADS ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 6).

При анализе результатов балльной оценки по подшкале тревоги шкалы HADS (табл. 6) на протяжении периода лечения была продемонстрирована тенденция к появлению значимых различий между обследуемыми группа-

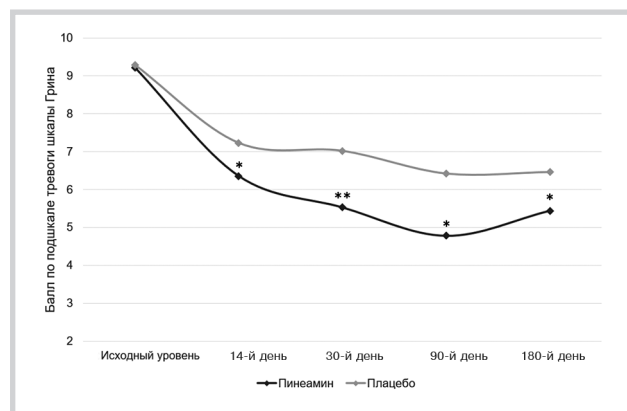


Рис. 4. Результаты изменения числа баллов подшкалы тревоги шкалы Грина у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Fig. 4. Flowchart of Greene Climacteric anxiety subscale score.
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

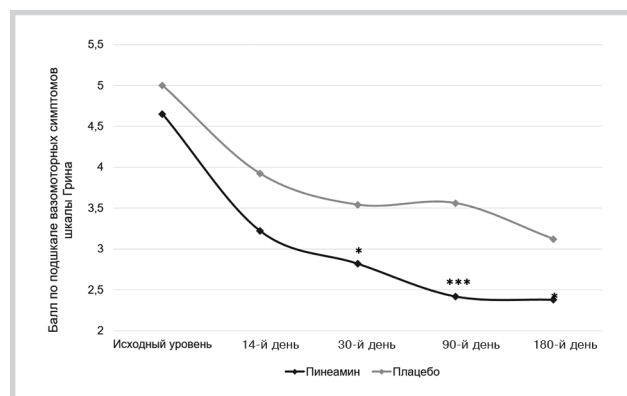


Рис. 5. Результаты изменения числа баллов подшкалы вазомоторных симптомов шкалы Грина у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

Fig. 5. Flowchart of Greene Climacteric vasomotor symptoms subscale score.
* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

ми. На 90-й день от начала лечения (визит 6-й) в основной группе наблюдалось более выраженное снижение числа баллов (см. табл. 6) по подшкале тревоги шкалы HADS ($p = 0,028$) по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 7).

Оценка общего балла по шкале MENQOL

Перед началом лечения (день 0) между основной и контрольной группами отсутствовали значимые различия (см. табл. 7) по показателю шкалы MENQOL ($p = 0,988$).

Во время периода лечения пациенток наблюдалась тенденция к значимому снижению показателя шкалы MENQOL в основной группе по сравнению с таковым контрольной группы на 14-й день ($p = 0,159$) и 30-й день ($p = 0,061$, см. табл. 7). К концу периода лечения, на 90-й день (визит 6-й), в основной группе тестируемого препарата было выявлено более выраженное сни-

Таблица 5. Результаты изменения числа баллов подшкалы депрессии шкалы **HADS** у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 5. Outcomes of HADS depression subscale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	6,15±3,47	5,62±3,26	0,450
День 14-й	5,44±2,84	5,29±3,12	0,613
День 30-й	4,71±3,08	5,42±3,31	0,055
День 90-й	4,24±2,98	5,08±3,39	0,034
День 180-й	4,84±3,53	5,31±3,99	0,205

Таблица 6. Результаты изменения числа баллов подшкалы тревоги шкалы **HADS** у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 6. Outcomes of HADS anxiety subscale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	8,57±3,53	8,81±3,27	0,731
День 14-й	6,91±2,63	7,65±3,72	0,219
День 30-й	6,24±2,80	7,40±3,92	0,134
День 90-й	5,84±3,27	7,19±3,42	0,028
День 180-й	6,62±3,40	6,92±3,85	0,556

Таблица 7. Результаты изменения балла оценки по шкале **MENQOL** у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Table 7. Outcomes of MENQOL Scale score ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	130,43±28,74	132,10±26,88	0,988
День 14-й	105,58±31,21	113,12±27,48	0,159
День 30-й	96,02±88,96	108,08±34,37	0,061
День 90-й	88,96±33,38	106,17±105,19	0,010
День 180-й	98,36±32,61	105,19±41,36	0,434

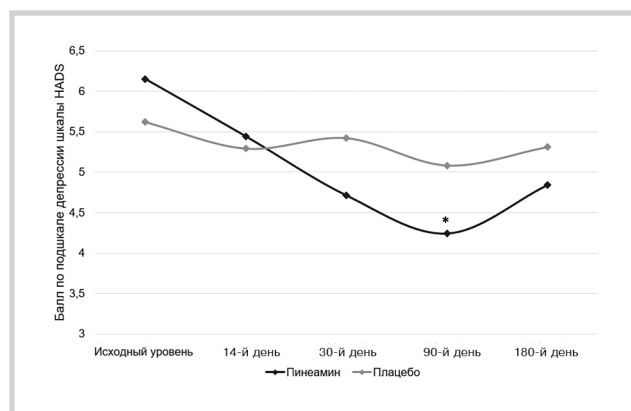


Рис. 6. Результаты изменения числа баллов подшкалы депрессии шкалы **HADS** у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$.

Fig. 6. Flowchart of HADS depression subscale score.
* — $p < 0,05$.

жение показателя шкалы **MENQOL** ($p=0,010$, см. табл. 7) по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 8).

Оценка числа приливов в сутки

Во время 2-го визита (день 0) между обследуемыми группами отсутствовали значимые различия (табл. 8)

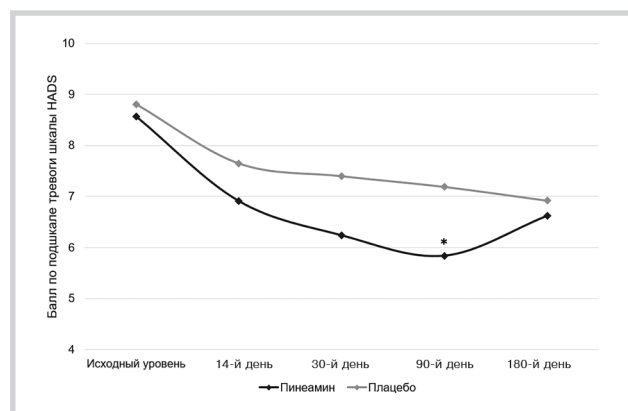


Рис. 7. Результаты изменения числа баллов подшкалы тревоги шкалы **HADS** у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$.

Fig. 7. Flowchart of HADS anxiety subscale score.
* — $p < 0,05$.

при оценке среднего числа приливов в течение суток ($p=0,910$, табл. 8).

В конце периода лечения, на 90-й день, а также в конце периода последующего наблюдения, на 180-й день, было выявлено более выраженное снижение суточного числа приливов у пациенток основной группы по сравне-

Таблица 8. Результаты изменения среднего числа приливов в сутки у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	6,32±3,53	6,38±4,21	0,910
День 14-й	4,31±2,83	4,96±3,44	0,132
День 30-й	3,70±2,70	4,19±2,89	0,114
День 90-й	3,15±3,00	4,13±2,84	0,020
День 180-й	3,09±2,88	3,96±3,26	0,046

Таблица 9. Результаты изменения средней скорости (времени) засыпания у пациенток обследованных групп, мин

Показатель	Основная группа $M \pm SD$	Контрольная группа $M \pm SD$	<i>p</i>
Исходный уровень	30,02±30,42	36,92±32,88	0,232
День 14-й	25,44±37,34	31,60±31,75	0,787
День 30-й	22,82±40,61	23,73±18,86	0,811
День 90-й	14,11±12,78	29,67±34,69	0,023
День 180-й	14,56±10,85	22,15±18,19	0,061

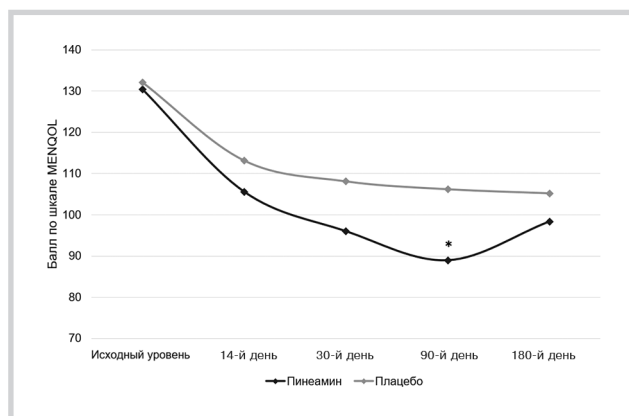


Рис. 8. Результаты изменения числа баллов по шкале **MENQOL** у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$.

Fig. 8. Flowchart of MENQOL Scale score.
* — $p < 0,05$.

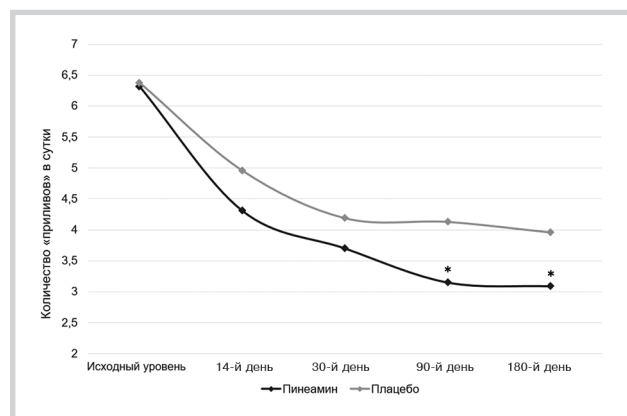


Рис. 9. Результаты изменения среднего числа приливов в сутки у пациенток основной и контрольной групп.
* — $p < 0,05$.

Fig. 9. Flowchart of mean hot flashes frequency during the day.
* — $p < 0,05$.

нию с этим показателем у пациенток контрольной группы ($p=0,020$ и $p=0,046$ (см. табл. 8) соответственно) (рис. 9).

Оценка параметров сна

Оценку параметров сна проводили на основании анализа средней скорости (времени) засыпания, а также числа ночных пробуждений (табл. 9).

Во время 2-го визита, до начала введения исследуемых препаратов, между основной и контрольной группами отсутствовали значимые различия по показателю средней скорости засыпания ($p=0,232$, см. табл. 9). Однако согласно результатам проведенной оценки было показано, что применение препарата Пинеамин способствовало более выраженному снижению среднего времени засыпания на 90-й день от начала лечения по сравнению с этим показателем в контрольной группе ($p=0,023$, см. табл. 9, рис. 10).

По показателю среднего числа ночных пробуждений (табл. 10) перед началом лечения обследуемые группы бы-

ли также сопоставимы ($p=0,800$). Статистическая значимость различий между группами в среднем числе ночных пробуждений была достигнута к концу периода лечения на 90-й день ($p=0,001$), а также в конце периода последующего наблюдения на 180 день ($p=0,028$, см. табл. 10, рис. 11).

Оценка уровня мелатонина сульфата в моче

До начала введения препарата Пинеамин обследуемые группы были сопоставимы по уровню мелатонина сульфата в моче ($p=0,513$). Результаты проведенной оценки продемонстрировали, что применение препарата Пинеамин привело к значимому повышению уровня мелатонина сульфата в моче у пациенток основной группы по сравнению с таковым у пациенток контрольной группы на 90-й день от начала лечения ($p=0,002$) (рис. 12).

В связи с этим был проведен подсчет корреляционного коэффициента между уровнем мелатонина сульфата и числом приливов на 90-й день от начала лечения. Бы-

Таблица 10. Результаты изменения среднего числа ночных пробуждений у пациенток обследованных групп, $M \pm SD$
Table 10. Outcomes of mean frequency of awakening episodes ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Исходный уровень	2,46±1,20	2,52±1,24	0,800
День 14-й	1,63±1,02	1,90±1,30	0,221
День 30-й	1,33±1,14	1,61±0,99	0,126
День 90-й	1,18±1,14	1,90±1,35	0,001
День 180-й	1,24±1,16	1,84±1,21	0,028

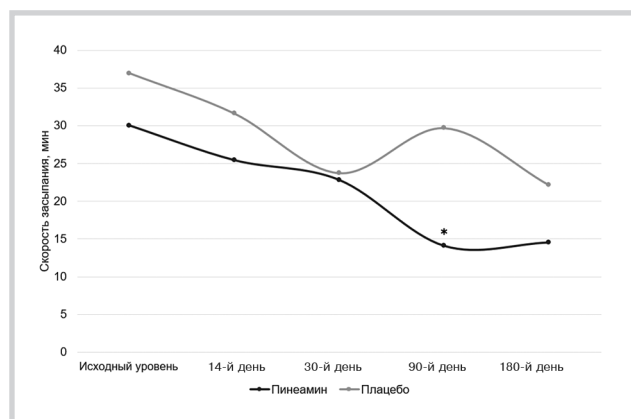


Рис. 10. Результаты изменения средней скорости (времени) засыпания у пациенток основной и контрольной групп.
 * — $p < 0,05$.

Fig. 10. Flowchart of mean sleep onset rate.
 * — $p < 0,05$.

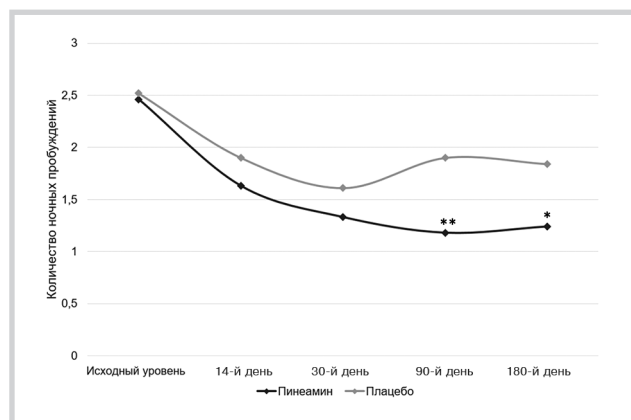


Рис. 11. Результаты изменения среднего числа ночных пробуждений у пациенток основной и контрольной групп.
 * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Fig. 11. Flowchart of mean frequency of awakening episodes.
 * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

ла выявлена обратная корреляционная зависимость между средним числом приливов за сутки и концентрацией мелатонина сульфата в моче (линейный коэффициент (B) = $-0,0046$, коэффициент корреляции — $0,27$, $p = 0,009$). Учитывая полученные результаты по данным оценки частоты приливов, можно сделать вывод о том, что более высокий уровень образования эндогенного мелатонина сульфата приводит к снижению частоты приливов в течение суток, что непосредственно соотносится с потенциальным меха-

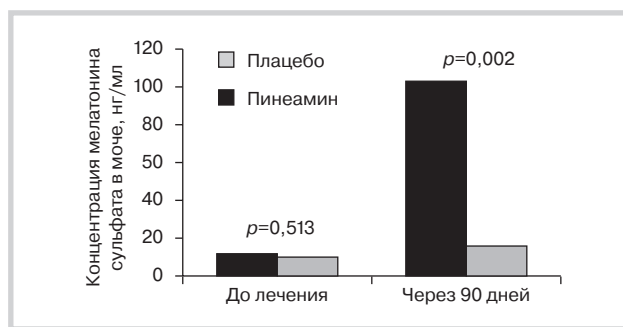


Рис. 12. Результаты изменения концентрации мелатонина сульфата в моче пациенток основной и контрольной групп.

Fig. 12. Flowchart of urinary melatonin sulfate concentration.

низмом действия препарата Пинеамин при лечении пациенток с климактерическим синдромом.

Обсуждение

Климактерическая шкала Грина является удобным диагностическим инструментом и позволяет комплексно оценить различные симптомы эстрогенодефицита, выступая в качестве скринингового или динамического метода оценки выраженности менопаузальных симптомов в процессе лечения [5, 21]. Результаты оценки эффективности препарата Пинеамин по шкале Грина продемонстрировали, что препарат обладает доказанной эффективностью в отношении снижения симптомов депрессии, тревоги и вазомоторных нарушений, причем значимые различия между группами были достигнуты как при оценке общего балла, так и при анализе отдельных подшкал шкалы Грина.

Поскольку психическое здоровье играет одну из основных ролей в социальной адаптации женщины в постменопаузе, для более точной оценки психоэмоциональных нарушений была также использована госпитальная шкала тревоги и депрессии **HADS** [22, 23]. Полученные по шкале **HADS** результаты подкрепляют ранее продемонстрированные данные оценки отдельных подшкал шкалы Грина и позволяют сделать вывод о том, что в группе, получавшей препарат Пинеамин, по сравнению с группой, получавшей плацебо, наблюдается статистически значимое снижение проявлений тревоги и депрессии.

Опросник **MENQOL**, разработанный в 1996 г., является также ценным методом для оценки качества жизни женщин в период менопаузы [24]. Применение препарата Пинеамин позволило достичь более выраженного снижения общего количества баллов по шкале **MENQOL**, по сравнению с таковым в контрольной группе, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении

устранения вазомоторных, психосоциальных нарушений и повышения физических и сексуальных функций, и, соответственно, повышения качества жизни женщин, что и является приоритетом в ведении пациенток в новом для них периоде жизни.

Применение препарата Пинеамин приводит к нормализации параметров сна, способствуя как более быстрому засыпанию, по сравнению с плацебо, так и снижению среднего количества ночных пробуждений.

Эффективность препарата Пинеамин оказалась значительно более высокой на 90-й день от начала лечения, что выражается в снижении количества приливов в течение суток и непосредственно коррелирует с повышением на 90-й день от начала лечения уровня мелатонина сульфата в моче пациенток, получавших Пинеамин.

Выявленная обратная корреляционная зависимость числа приливов и уровня эндогенного мелатонина подтверждает гипотезу о механизме действия препарата Пинеамин — индуцирующем действии этого препарата на синтез эндогенного мелатонина.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.Н. Касян

Сбор и обработка материала — М.И. Ярмолинская, А.С. Петросян, В.Н. Касян, Н.А. Татарова

Статистическая обработка данных — А.С. Петросян, В.Н. Касян, Н.А. Татарова

Написание текста — М.И. Ярмолинская, А.С. Петросян, В.Н. Касян, Н.А. Татарова

Редактирование — М.И. Ярмолинская, А.С. Петросян, В.Н. Касян, Н.А. Татарова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования тестируемого препарата Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) в сравнении с применением плацебо позволили сделать следующие выводы.

Применение препарата Пинеамин приводит к комплексному облегчению течения климактерического синдрома: снижению выраженности вазомоторных симптомов (числа приливов), проявлений тревоги и депрессии (как при оценке по шкале Грина, так и при оценке по шкале HADS), а также улучшению качества сна, снижению числа ночных пробуждений и увеличению скорости засыпания.

Большинство данных эффектов проявляются на 90-й день после начала лечения, что свидетельствует о продолжительном эффекте препарата Пинеамин.

Применение препарата Пинеамин приводит к повышению уровня мелатонина сульфата в моче, что подтверждает ранее полученные данные, и, вероятно, лежит в основе механизма действия этого препарата.

Participation of authors:

Concept and design of the study — V.N. Kasyan

Data collection and processing — M.I. Yarmolinskaya, A.S. Petrosyan, V.N. Kasyan, N.A. Tatarova

Statistical processing of the data — A.S. Petrosyan, V.N. Kasyan, N.A. Tatarova

Text writing — M.I. Yarmolinskaya, A.S. Petrosyan, V.N. Kasyan, N.A. Tatarova

Editing — M.I. Yarmolinskaya, A.S. Petrosyan, V.N. Kasyan, N.A. Tatarova

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;2:105-108. Prilepskaya VN. Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy. *RMJ. Mat' i ditya*. 2017;2:105-108. (In Russ.).
2. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1:202-216. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>
3. Древал А.В. Менопауза. *РМЖ*. 2018;1(1):3-7. Dreval AV. Menopause. *RMJ*. 2018;1(1):3-7. (In Russ.).
4. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3:746-754. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1746>
5. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2016. Menopause and woman's climacteric state. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. M. 2016. (In Russ.).
6. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21:4:339-346. <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>
7. Al-Safi ZA, Santoro N. MHT and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101:4:905-915. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.032>
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23). 2015.
9. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, Randolph JF Jr, Avis NE, Gold EB, Matthews KA. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women's health across the nation. *Menopause*. 2013;20:5:488-495. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182730599>
10. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*. 1981;245:17:1741-1744. <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310420031025>
11. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16:4:728-734. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181967e16>
12. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:11:3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>

13. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:2:109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
14. Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, Llana P, Ceausu I, Depypere H, Er-el CT, Pérez-López FR, Schenck-Gustafsson K, van der Schouw YT, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81:88-92. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.003>
15. Mittelman-Smith M, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109:48:19846-19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>
16. Navarro VM. Interactions between kisspeptides and neurokinin B. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:325-347. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00517.2010>
17. Hu G, Lin C, He M, Wong AO. Neurokinin B and reproductive functions: KNDy neuron model in mammals and the emerging story in fish. *Gen Comp Endocrinol*. 2014;1:208:94-108. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.08.009>
18. Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:19:8848-8853. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.003>
19. Oakley AE, Steiner RA, Chavkin C, Clifton DK, Ferrara LK, Reed SD. Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22:12:1328-1334. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000476>
20. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016;1:7-12. Prilepskaya VN, Bogatova IK, Radzinsky VE. New in prophylaxis and treatment of climacteric syndrome. *Ginekologiya*. 2016;1:7-12. https://doi.org/10.26442/2079-5696_18.1.7-12
21. Barentsen R, van de Weijer PH, van Gend S, Foekema H. Climacteric symptoms in a representative Dutch population sample as measured with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas*. 2001;38:2:123-128. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00212-7](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00212-7)
22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:2:69-77. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3)
23. Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, Cruz-Díaz D, de la Torre-Cruz M, Jiménez-García JD, Martínez-Amat A. Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2019;124:62-67. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.019>
24. Sydora BC, Fast H, Campbell S, Yuksel N, Lewis JE, Ross S. Use of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire in research and clinical practice: a comprehensive scoping review. *Menopause*. 2016;23:9:1038-1051. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000636>

Поступила 26.02.2021

Received 26.02.2021

Принята к печати 05.03.2021

Accepted 05.03.2021