

## Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе

Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА\*, д.м.н. Т.Ю. ИВАНЕЦ, к.м.н. Е.И. ЕРМАКОВА, асп. В.Г. АВЕРКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — доказать большую эффективность комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин и низкодозированную МГТ по сравнению с низкодозированной МГТ в схеме монотерапии в лечении климактерического синдрома. Оценить на фоне лечения динамику симптомов менопаузы, а также уровни нейропептидов кисспептина и нейрокина В в крови.

**Материал и методы.** В проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании обследованы 40 пациенток в возрасте от 45 до 50 лет с продолжительностью менопаузы не менее 12 месяцев и тяжелыми проявлениями климактерического синдрома. Оценку состояния пациенток проводили в ходе четырех визитов. На 1-м визите пациентки были разделены на две группы: в 1-ю вошли пациентки, получавшие низкодозированную комбинированную терапию (1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона) перорально 1 раз в сутки в течение 12 нед и Пинеамин 10 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней; 2-ю группу составили пациентки, получавшие 1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона перорально 1 раз в сутки в течение 12 нед. Для объективизации анализа при применении метода анкетирования использовались опросники оценки симптомов менопаузальных расстройств (шкалы Грина и MRS) и влияния приливов на повседневную активность (шкала HERDIS). У всех пациенток определялись в крови уровни нейротрансмиттеров кисспептина и нейрокина В. Всем пациенткам в динамике проводились УЗИ органов малого таза, биохимический анализ крови с определением печеночных проб.

**Результаты.** Результаты оценки степени тяжести климактерического синдрома показали, что до начала лечения все пациентки имели климактерические расстройства тяжелой степени. На 3-м визите было установлено статистически значимое уменьшение степени выраженности климактерического синдрома в обеих группах. Однако на всех этапах исследования установлен более выраженный эффект от лечения у пациенток 1-й группы, получавших комбинированную терапию 1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона и препаратом Пинеамин, который достигался быстрее как в отношении вазомоторных, так и других менопаузальных симптомов. Важно, что более значимый клинический эффект был получен без повышения дозы менопаузальной гормональной терапии. На фоне проведенной терапии установлено снижение уровней нейропептидов (кисспептина и нейрокина В), более выраженное при применении комбинированной терапии, что наглядно демонстрирует основной механизм антагонистического действия менопаузальной гормональной терапии и Пинеамина на активированные вазомоторные триггеры гипоталамических нейронов.

**Заключение.** Препарат Пинеамин может быть рекомендован к использованию в качестве дополнения к менопаузальной гормональной терапии как эффективное и безопасное средство с альтернативным механизмом действия для купирования климактерических симптомов. Это позволит достигать большего терапевтического эффекта без необходимости повышать дозу МГТ.

**Ключевые слова:** кисспептин, нейрокин В, гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадоингибин, мелатонин, дефицит эстрогенов, менопауза, климактерический синдром, приливы жара, менопаузальная гормональная терапия.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юренева С.В. — д.м.н.; e-mail: [s.yureneva@gmail.com](mailto:s.yureneva@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Иванец Т.Ю. — д.м.н.; e-mail: [t\\_ivanets@oparina4.ru](mailto:t_ivanets@oparina4.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Ермакова Е.И. — к.м.н.; e-mail: [ermakova.health@mail.ru](mailto:ermakova.health@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>

Аверкова В.Г. — аспирант; e-mail: [buch1202@mail.ru](mailto:buch1202@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):86-94. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202002186>

## The results of an open-label comparative randomized controlled clinical trial of the use of combined treatment including Pineamin in postmenopausal women

S.V. YURENEVA\*, T.YU. IVANETS, E.I. ERMAKOVA, V.G. AVERKOVA

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

**The aim of the study** is to evaluate the efficacy of combined therapy, including the preparation of pineamine and low-dose menopausal hormone therapy, in patients with severe menopausal syndrome, as well as the dynamics of menopausal symptoms and levels of kisspeptin and neurokinin B neuropeptides in the blood against the background of treatment.

**Material and methods.** In a prospective randomized controlled clinical trial 40 patients aged 45 to 50 years with menopause duration of at least 12 months and severe menopausal syndrome manifestations were examined. Patients were assessed during four visits. At the 1st visit the patients were divided into two groups: the 1st group consisted of patients who received combined therapy with Menopausal hormonal therapy (MHT) (1 mg of estradiol and 5 mg of Dydrogesteron) orally once a day for 12 weeks and with pineamine 10 mg once a day intramuscularly for 10 days; the 2nd group consisted of patients who received only MHT in the same dose. To objectify the analysis, questionnaires were used to evaluate the symptoms of menopausal disorders (Green and MRS scales) and the effect of vasomotor symptoms on daily activity (HERDIS scale). The blood levels of kisspeptin and neurokinin B neurotransmitters were determined in all patients. All patients underwent small pelvic ultrasound, biochemical blood analysis with liver samples determination.

**Results.** The results of menopausal syndrome severity assessment showed that all patients had severe menopausal disorders before treatment. At the 3rd visit a statistically significant decrease in the degree of menopausal syndrome severity was found in both groups. However, at all stages of the study a more pronounced effect was found in patients of the 1st group who received combined therapy with MHT and pineamine, which was achieved faster both for vasomotor and other menopausal syndromes (sleep disturbance). It is important that a more significant clinical effect was obtained without increasing the dose of menopausal hormone therapy. Against the background of the performed therapy there was established a decrease in neuropeptide levels (kisspeptin and neurokinin B), which is more pronounced in the use of combined therapy, which clearly demonstrates the main mechanism of antagonistic action of menopausal hormonal therapy and pineamine on activated vasomotor triggers of hypothalamic neurons.

**Conclusion.** Pineamine may be recommended to be used in combination with MHT as an effective and safe medicine with an alternative mechanism of action for the treatment of menopausal symptoms not require MHT dose increase.

**Key words:** *kisspeptin, neurokinin B, gonadotropin-releasing hormone, gonadoinhibin, melatonin, estrogen deficiency, menopause, menopausal syndrome, hot flashes, menopausal hormone therapy.*

#### INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Yureneva S.V. — e-mail: s.yureneva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Ivanets T.Yu. — e-mail: t\_ivanets@oparina4.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Ermakova E.I. — e-mail: ermakova.health@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>

Averkova V.G. — e-mail: buch1202@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yureneva SV, Ivanets TYu, Ermakova EI, Averkova VG. The results of an open-label comparative randomized controlled clinical trial of the use of combined treatment including Pineamin in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akusher-ginekologa*. 2020;20(2):86-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202002186>

## Введение

В настоящее время во всем мире в связи с увеличением продолжительности жизни наблюдается тенденция роста количества женщин, находящихся в пери- и постменопаузе. В России сегодня таких женщин более 21 млн. Средний возраст наступления менопаузы в РФ колеблется от 49 до 51 года, при этом практически  $\frac{1}{3}$  своей жизни женщины живут в условиях дефицита эстрогенов [1, 2].

Изменение уровня половых гормонов нередко сопровождается комплексом вазомоторных, психоэмоциональных, когнитивных и соматических симптомов, определяемых как «климактерический синдром» (КС). Наиболее частыми его проявлениями являются вазомоторные симптомы: приливы жара и потливость. По данным литературы, их испытывают около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет, при этом средняя и тяжелая степень выраженности симптомов регистрируется более чем в 30% случаев [3, 4]. Накопленные научные данные позволяют сделать вывод о том, что вазомоторные симптомы являются частью единого патофизиологического процесса нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции, сопровождающего период климактерия, а их тяжелые проявления могут служить предиктором неблагоприятных последствий для здоровья в будущем, в частности, развития сердечно-сосудистых за-

болеваний, инсулинорезистентности, остеопороза, когнитивных нарушений [5–8].

Приливы жара субъективно воспринимаются как внезапное ощущение тепла вследствие объективных процессов теплоотдачи [9]. Долгое время патогенез вазомоторных симптомов был малоизучен, однако после полной идентификации карты областей мозга, участвующих в терморегуляции, был окончательно установлен их центральный генез [10, 11]. В то же время остается неясным, каким образом осуществляется связь вышеописанных функциональных изменений с потерей функции яичников.

На текущий момент получено достаточно научных данных, подтверждающих влияние на терморегуляторные процессы эстроген-чувствительных гипоталамических KNDу-нейронов, экспрессирующих нейротрансмиттеры kisspeptin (K-KISS1), neurokinin B (N-NKB) и dinorphin (D-Дун) [12], а также рецепторы половых гормонов [13]. Установлено, что KNDу-нейроны претерпевают гипертрофию в ответ на депривацию уровня эстрогенов как во время естественной менопаузы [14], так и после овариэктомии [15]. Осуществляя свою проекцию в непосредственной близости от преоптического ядра гипоталамуса, KNDу-нейроны передают информацию об эстрогеновом статусе в этот центр интеграции и контроля терморегуляции. Доказано, что активирован-

ные в менопаузе KNDy-нейроны с их повышенной секрецией KISS1 и NKV оказывают потенцирующее влияние на возникновение вазомоторных симптомов, что позволяет рассматривать их в качестве вазомоторных триггеров [11]. В то же время KNDy-нейроны находятся под влиянием множества эндогенных факторов, в том числе на их активность отрицательно воздействует гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ). Образование и высвобождение последнего увеличивает секрецию эндогенного мелатонина пинеалоцитами эпифиза [16, 17]. Известно, что с возрастом функциональная плотность пинеалоцитов снижается, что сопровождается уменьшением секреции эндогенного мелатонина. Следствием этого является повышение активности KNDy-нейронов, т.е. появляется дополнительный фактор, усиливающий их триггерное воздействие на вазомоторные симптомы.

Широко известно, что золотым стандартом в лечении климактерических расстройств является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако, наряду с положительным влиянием, у МГТ есть серьезные потенциальные риски развития тромбозов, тромбоэмболий и онкозаболеваний органов репродуктивной системы [18]. Для их снижения пациенткам с сохраненной маткой в постменопаузе применяют пероральную комбинированную эстроген-гестагенную низкодозированную МГТ, содержащую 1 мг эстрадиола или ультранизкодозированную комбинированную эстроген-гестагенную МГТ, содержащую 0,5 мг эстрадиола [19]. Но низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в составе препаратов МГТ не всегда быстро и эффективно нивелируют климактерические симптомы. В связи с этим интерес к альтернативным методам их коррекции неуклонно растет.

Препарат Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) относится к классу нейропептидных блокаторов вазомоторных триггеров [20]. Механизм действия препарата заключается в способности восстанавливать функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза с оптимальной секрецией эндогенного мелатонина, тем самым увеличивать синтез ГНИГ и, соответственно, ингибировать активность KNDy и KISS-нейронов. В настоящее время этот препарат рассматривается как перспективное средство терапии пациенток с нейровегетативными симптомами климактерического синдрома.

**Цель исследования** — доказать большую эффективность комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин и низкодозированную МГТ по сравнению с низкодозированной МГТ в схеме монотерапии в лечении климактерического синдрома. Оценить на фоне лечения динамику симптомов менопаузы, а также уровни нейропептидов кисспептина и нейрокина В в крови.

## Материал и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ в период с октября 2018 г. по август 2019 г. было проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 40 пациенток в возрасте от 45 до 59 лет с продолжительностью менопаузы не менее 12 месяцев (стадия репродуктивного старения по STRAW+10 (+1b; +1c)). Критериями включения являлись наличие тяжелых проявлений КС в соответствии с баллами вопросника (шкала Грина), а также наличие вазомоторных симптомов (приливов жара не менее 7—8 в сутки или 50—60 в неделю и ночной пот-

ливости). В исследование не включались женщины с искусственной менопаузой, онкологическими заболеваниями, клинически значимой гинекологической (структурные изменения эндометрия, субмукозные узлы в матке) и соматической (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, печеночная и почечная недостаточность и т.д.) патологией, заболеваниями щитовидной железы, индексом массы тела (ИМТ) более 30,0 кг/м<sup>2</sup>. В исследование не были включены пациентки, получавшие терапию препаратами МГТ или альтернативными методами (в том числе селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), фитоэстрогенами и другими препаратами растительного происхождения с антивазомоторным эффектом) по крайней мере за 8 нед до начала исследования. Каждой пациентке предоставлялись письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, и получено письменное согласие на участие в нем.

Оценку состояния пациенток производили в ходе четырех визитов.

1. Визит 0 (скрининг) — сбор клинико-анамнестических данных, анкетирование с оценкой степени тяжести климактерических симптомов (шкала Грина), проведение обследования (УЗИ малого таза, маммография, жидкостная онкоцитология шейки матки, биохимический анализ крови, определение уровней ФСГ, кисспептина и нейрокина В), подписание информированного согласия.

2. Визит 1 — оценка результатов обследования и анкетирования, оценка соответствия критериям включения и исключения, анкетирование с использованием вопросников MRS (Menopause Rating Scale) и HFRDIS (Hot Flash Related Daily Interference Scale), рандомизация пациенток в одну из двух групп исследования, назначение терапии.

3. Визит 2 (через 4 нед ± 4 дня после 1-го визита) — оценка эффективности лечения (анкетирование), побочных эффектов, определение уровней кисспептина и нейрокина В в крови.

4. Визит 3 (через 12 нед ± 4 дня после 1-го визита) — оценка эффективности лечения (анкетирование), побочных эффектов, УЗИ органов малого таза, биохимический анализ крови, определение уровней кисспептина и нейрокина В в крови.

При 1-м визите пациентки были распределены в 2 лечебные группы путем блочной рандомизации. В 1-ю группу вошли женщины, получавшие в последующем комбинированную терапию: 1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона перорально 1 раз в сутки в течение 12 нед и Пинеамин 10 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Во 2-ю группу были включены пациентки, получавшие в последующем монотерапию (1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона) перорально 1 раз в сутки.

Для диагностики и определения степени тяжести проявлений климактерического синдрома, а также оценки эффективности лечения применялся метод анкетирования. С целью объективизации анализа были использованы два опросника оценки симптомов менопаузальных расстройств (шкала Грина и MRS), а также шкала оценки влияния приливов на повседневную активность (HFRDIS). Данные вопросники характеризуются высокой валидностью и широко используются в клинической практике в разных странах мира [21, 22].

<sup>1</sup>От англ. continuous — непрерывный, постоянный.

В шкале Грина используются четыре основные области измерения выраженности климактерических симптомов: эмоционально-психические (1—11 пункты), физические (12—18 пункты), вазомоторные (19, 20 пункты), сексуальные (21 пункт). Степень выраженности того или иного симптома определяется по 4-балльной шкале (от 0 баллов — нет симптома до 3 баллов — выраженное проявление симптома). На основании суммы полученных баллов выделяют легкую (10 и менее баллов), умеренную (от 11 до 20 баллов) и тяжелую (более 20 баллов) степень проявления климактерического синдрома. Подсчет баллов в исследовании проводился отдельно по группам симптомов, а также оценивалась общая сумма баллов.

Опросник MRS также позволяет провести градацию тяжести проявлений менопаузальных симптомов на основании субъективной оценки пациенткой своего состояния по 11 пунктам (симптомы и жалобы), поделенным на домены, с использованием 5-балльной шкалы. Результаты теста оцениваются следующим образом: 0—4 балла — отсутствие или незначительное проявление симптомов, 5—8 баллов — легкая степень, 9—15 баллов — средняя степень, выше 16 — тяжелая степень проявления климактерических симптомов. По данным литературы, шкала MRS хорошо коррелирует с оценкой врачом терапевтического эффекта, а снижение суммы баллов, по крайней мере на 5 позиций после проведенного лечения свидетельствует о достижении терапевтической цели [23].

Шкала оценки влияния приливов на повседневную активность (HFRDIS) состоит из 10 пунктов для ранжированной оценки изменений в повседневной жизни в зависимости от выраженности вазомоторных симптомов. Формирование результатов тестирования осуществляется простым суммированием баллов с последующим делением полученного значения на 10. Сумма баллов от 0 до 3,9 интерпретируется как легкое влияние приливов жара на повседневную активность, от 4 до 6,9 — как умеренное влияние, от 7 до 10 — как значимое, тяжелое влияние.

Всем пациенткам при визитах 0, 2 и 3 проводился забор крови на определение уровней нейротрансмиттеров кисспептина и нейрокина В. Определение уровня кисспептина проводилось методом иммуноферментного анализа с экстракцией с помощью коммерческих наборов Кисспептин-54, (метастин) (кат. №S-1308, Peninsula Laboratories International, Inc., США). Определение уровня нейрокина В проводилось твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов Neurokinin B (кат. №S-1271, Peninsula Laboratories International, Inc., США).

Статистический материал по результатам анализа данных предоставлен компанией-спонсором клинического исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel (Microsoft), Statistica 10 (Statsoft Inc.). Различия между группами считали статистически достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам исследования, 35 пациенток из 40 закончили 12-недельный курс терапии: 17 из 1-й группы и 18 — из 2-й. Но 5 пациенток выбыли из исследования: две на визите скрининга в связи с противопоказаниями со стороны маммолога, одна — в связи с отказом от продолжения терапии, две — в ходе исследования из-за невыполнения правил протокола. Обе лечебные группы были схо-

жи по демографическим, социальным и клиничко-анамне- стическим характеристикам. Средний возраст пациенток в 1-й группе составил  $50,57 \pm 5,90$  года, во 2-й —  $51,17 \pm 4,94$  года. Длительность постменопаузы в среднем в 1-й группе составила  $2,01 \pm 1,3$  года, во 2-й —  $2,09 \pm 1,43$  года.

Результаты оценки степени тяжести КС по шкале Грина показали, что на момент скрининга все пациентки 1-й и 2-й групп имели климактерические расстройства тяжелой степени. Среднее количество баллов исходно в 1-й группе составило 40,0, во 2-й группе — 37,5. Ко 2-му визиту наблюдалась общая для двух групп тенденция к снижению выраженности климактерических симптомов: среднее количество баллов в 1-й группе составило 17,0, во 2-й группе — 18,5. К 3-му визиту было продемонстрировано статистически значимое уменьшение степени выраженности климактерического синдрома по отношению к исходным показателям как в группе монотерапии (МГТ), так и в группе комбинированного лечения (МГТ + Пинеамин) ( $p < 0,01$ ): среднее количество баллов в 1-й группе составило 10,0, во 2-й — 12,5 (рис. 1). Следует отметить, что при 3-м визите медианный показатель тяжести КС во 2-й группе (МГТ) соответствовал средней степени, тогда как в 1-й группе (МГТ + Пинеамин) медианный показатель выраженности КС демонстрировал легкую степень по шкале Грина.

Динамика изменений степени тяжести климактерических симптомов на фоне 4 и 12 нед терапии в группах происходила следующим образом: из 100% пациенток с исходно тяжелой степенью КС ко 2-му визиту в группе комбинированной терапии у 71% пациенток отмечалось снижение степени выраженности симптомов (у 53% пациенток регистрировалась средняя степень тяжести КС, у 18% — легкая степень), в группе монотерапии снижение степени тяжести симптомов отмечалось у 62% пациенток (37% при 2-м визите имели среднюю степень тяжести КС и 25% — легкую степень). К 3-му визиту доля пациенток, имевших легкую степень КС, в 1-й группе увеличилась до 65%, во 2-й

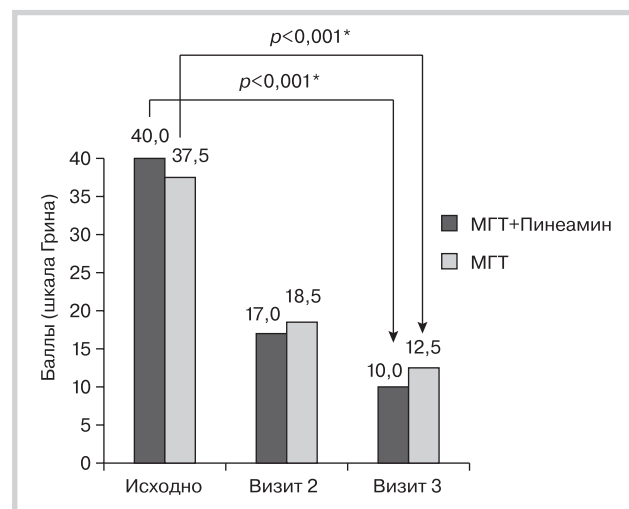
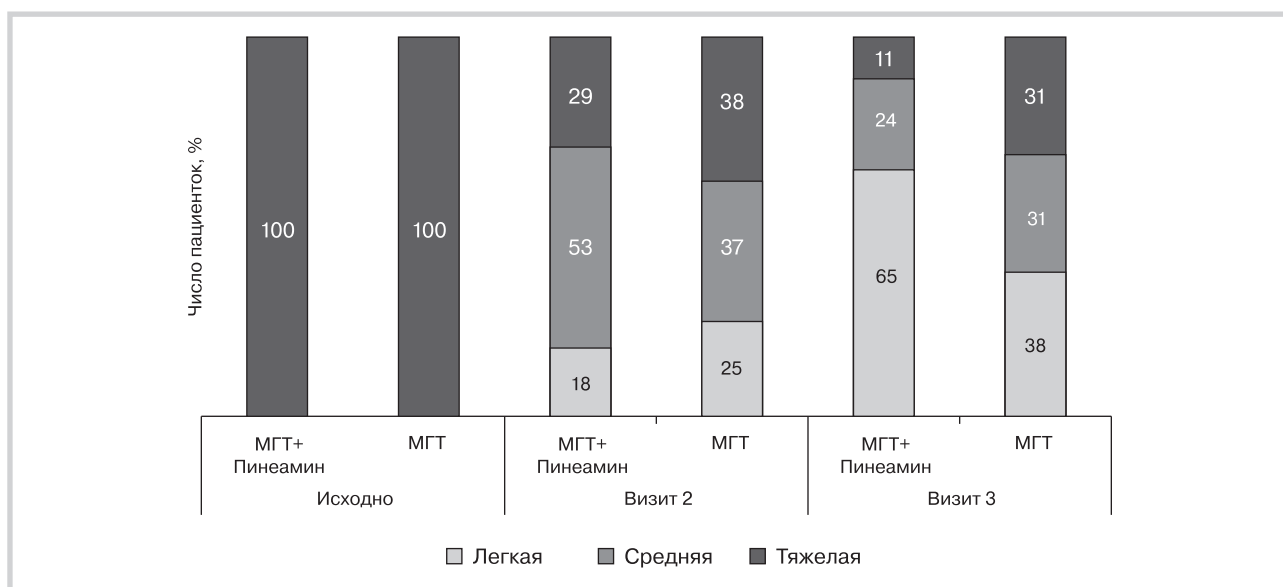


Рис. 1. Среднее количество баллов по шкале Грина исходно и к 3-му визиту в обследованных группах.

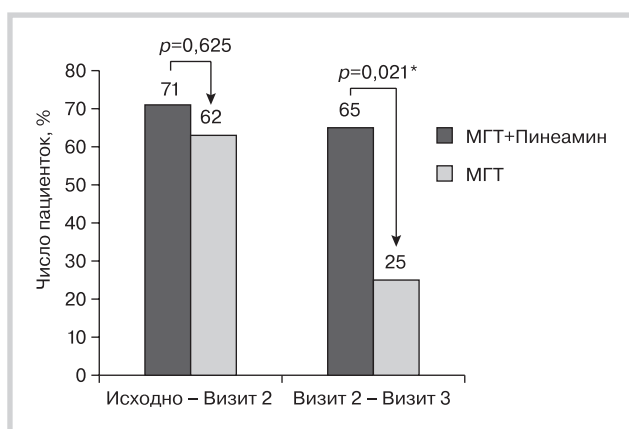
\* — достоверность различий относительно исходных показателей ( $p < 0,001$ ).

Fig. 1. Average Green scale score by the first and the third visit in patients of the examined groups.

\* — significance of differences relative to baseline ( $p < 0.001$ ).



**Рис. 2.** Изменение тяжести симптомов климактерического синдрома на фоне проводимой терапии (шкала Грина).  
**Fig. 2.** Changes in the severity of symptoms of menopausal syndrome during treatment (Green scale).

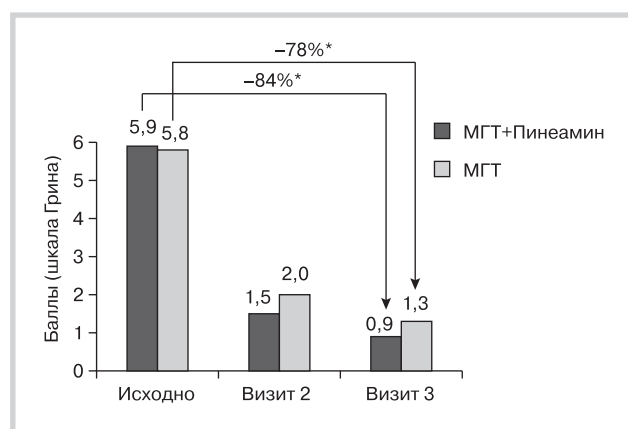


**Рис. 3.** Изменение долей пациенток, у которых было зарегистрировано снижение степени тяжести симптомов (шкала Грина) через 4 и 12 нед. лечения.

\* — достоверность различий между группами ( $p=0,021$ ).

**Fig. 3.** Change in the proportion of patients in whom a decrease in the severity of symptoms (according to Green scale) was registered after 4 and 12 weeks of treatment.

\* — significance of differences between groups ( $p=0.021$ ).



**Рис. 4.** Динамика вазомоторных симптомов (шкала Грина). Здесь и на рис. 5: \* — достоверность различий относительно исходных показателей ( $p<0,001$ ).

**Fig. 4.** Dynamics of vasomotor symptoms (Green scale).

Here and in fig. 5 \* — significance of differences relative to baseline ( $p<0.001$ ).

группе — до 38%, при этом средняя степень тяжести КС регистрировалась в 24% в 1-й группе (МГТ+Пинеамин) и в 31% — во 2-й группе (МГТ) (рис. 2).

При сравнении эффекта от проводимой терапии в соответствии с градацией степени тяжести КС по шкале Грина было выявлено статистически значимое различие между группами по данному показателю ( $p=0,021$ ) при 3-м визите (рис. 3).

При оценке динамики вазомоторных симптомов (пункты 19, 20 шкалы Грина) в обеих группах лечения были получены следующие результаты. Исходно степень выраженности вазомоторных симптомов в группе комбиниро-

ванного лечения соответствовала 5,9 балла по шкале Грина, в группе монотерапии — 5,8 балла. Ко 2-му визиту медианное значение выраженности симптомов в 1-й группе составило 1,5 балла, во 2-й группе — 2,0 балла. К 3-му визиту в обеих группах был достигнут достоверно значимый эффект лечения ( $p<0,001$ ), более выраженный в 1-й группе (МГТ + Пинеамин) по сравнению с таковыми во 2-й группе (МГТ) — уменьшение тяжести вазомоторных симптомов на 84 и 78% от исходных показателей соответственно (рис. 4).

Отдельно анализировались показатели сна (пункт 3 шкалы Грина). Была выявлена следующая динамика: в группе комбинированной терапии к 3-му визиту тя-

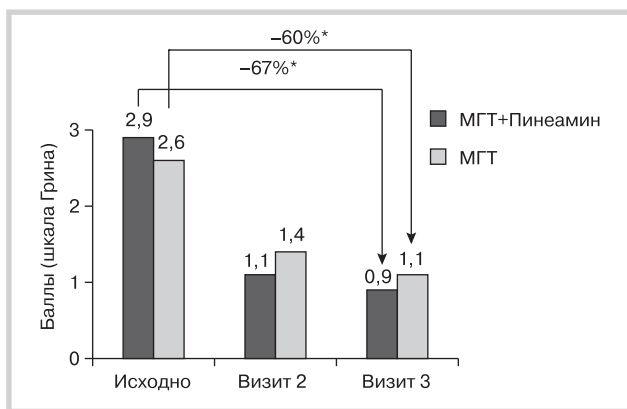


Рис. 5. Динамика изменений сна (шкала Грина, баллы).

Fig. 5. Dynamics of sleep disorders (Green scale score).

жесть симптомов нарушения сна уменьшилась на 67% (средний балл выраженности симптомов исходно — 2,9, средний балл при 3-м визите — 0,9), в группе монотерапии к 3-му визиту тяжесть симптомов нарушения сна уменьшилась на 60% (средний балл исходно — 2,6, средний балл при 3-м визите — 1,1). В обеих группах было продемонстрировано статистически значимое снижение ( $p < 0,001$ ) тяжести симптомов нарушений сна к 3-му визиту (рис. 5).

Результаты оценки степени тяжести КС на основании анкетирования по шкале MRS отражены в табл. 1. Как видно из представленных данных, медианное значение степени выраженности КС исходно в обеих группах соответствовало тяжелой степени (24,5 балла как в группе МГТ+Пинеамин, так в группе МГТ). Ко 2-му визиту было продемонстрировано значимое снижение выраженности климактерических симптомов в 1-й и 2-й подгруппах по сравнению с исходными показателями, что отражено в количестве баллов по шкале MRS (10,0 — в группе МГТ + Пинеамин, 13,5 — в группе МГТ, что соответствует средней степени тяжести КС в обоих случаях). К 3-му визиту степень выраженности климактерических симптомов в группе монотерапии снизилась с 13,5 до 10,0 баллов, однако суммарно степень тяжести в соответствии с градацией MRS в этой группе после 12 нед лечения оставалась средней. В группе комбинированной терапии выраженность симптомов уменьшилась с 10,0 до 6,5 баллов при 3-м визите, что соответствовало легкой степени тяжести КС по шкале MRS. При анализе распределения групп по степени снижения выраженности КС в ответ на терапию получены данные о достоверном снижении степени тяжести симптомов к 3-му визиту относи-

тельно исходных показателей в обеих группах (на 73% в 1-й группе — МГТ + Пинеамин и 59% во 2-й группе — МГТ).

По вопроснику HFRDIS рассчитан показатель, характеризующий влияние вазомоторных симптомов на социальную активность, работоспособность, взаимоотношения с окружающими людьми и сон, данные представлены в табл. 2. Исходно в обеих группах было зарегистрировано значимое (тяжелое) влияние вазомоторных симптомов на повседневную активность (сумма баллов вопросника в 1-й группе составила 82,0, во 2-й группе — 75,0). Ко 2-му визиту в обеих группах были получены достоверные результаты успешного лечения, и при субъективной оценке сумма баллов по вопроснику в 1-й группе (МГТ + Пинеамин) составила 17,0, во 2-й группе (МГТ) — 22,0, что в обоих случаях соответствовало легкой степени влияния приливов жара и потливости на повседневную активность. При 3-м визите сумма баллов в 1-й группе составила 8,0, во 2-й группе — 14,5, что также отражает легкую степень влияния вазомоторных симптомов на повседневную активность согласно вопроснику HFRDIS. При анализе изменений в каждой группе при 1-м и 3-м визитах отмечалось статистически значимое снижение показателей по результатам анкетирования в обеих группах: в 1-й группе (МГТ + Пинеамин) показатель снизился на 91%, во 2-й группе (МГТ) снижение составило 81%. При 3-м визите статистически значимых различий параметра между группами обнаружено не было.

В ходе исследования определялись уровни нейротрансмиттеров, кисспептина и нейрокина В в плазме крови у пациенток до лечения и на его фоне. Данные количественного анализа уровня кисспептина в двух группах представлены в табл. 3. При всех визитах не было обнаружено статистически значимых различий уровней KISS1 между группами. При анализе изменений уровня кисспептина в каждой группе при 1-м и 3-м визитах отмечалось статистически значимое снижение данного показателя в 1-й группе (медианные значения исходно — 205,9 пг/мл, при 3-м визите — 149,1 пг/мл,  $p = 0,013$ ) и во 2-й группе (медианные значения исходно — 211,4 пг/мл, при 3-м визите — 162,0 пг/мл,  $p = 0,008$ ). Снижение уровня кисспептина составило в 1-й группе 28%, во 2-й группе — 23%.

Анализ распределения содержания нейрокина В в плазме периферической крови показал, что исходно не было обнаружено статистически значимых отличий уровней нейрокина В между группами (табл. 4). При оценке изменений в каждой группе при 1-м и 3-м визитах отмечалось статистически значимое снижение уровня нейрокина В только в 1-й группе (МГТ+Пинеамин) (медианное значение исходно — 0,060 нг/мл, при 3-м ви-

Таблица 1. Изменение степени тяжести КС в динамике визитов (шкала MRS, баллы)

Table 1. Change in the severity of MS between visits (MRS scale, points)

Группа	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]			Значение $p$ (критерий знаков)			Прирост		
	Исходно	Визит 2	Визит 3	Исходно-визит 2	Исходно-визит 3	Визит 2-визит 3	Исходно-визит 2	Исходно-визит 3	Визит 2-визит 3
1-я	24,5 [21,8; 28,0]	10,0 [7,3; 12,0]	6,5 [4,0; 8,0]	<0,001*	<0,001*	<0,016*	-59%	-73%	-35%
2-я	24,5 [21,3; 27,5]	13,5 [7,3; 14,0]	10,0 [5,0; 12,5]	<0,001*	<0,001*	<0,024*	-45%	-59%	-26%
Значение $p$ (критерий Манна-Уитни)	0,918	0,142	0,038*	—	—	—	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: \* — статистически значимое различие.

**Таблица 2. Изменение влияния вазомоторных симптомов в динамике визитов (вопросник HFRDIS, баллы)**

**Table 2. Change in the effect of vasomotor symptoms between visits (HFRDIS questionnaire, score)**

Группа	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]			Значение <i>p</i> (критерий знаков)			Прирост		
	Исходно	Визит 2	Визит 3	исходно-визит 2	исходно-визит 3	визит 2-визит 3	исходно-визит 2	исходно-визит 3	визит 2-визит 3
1-я	82,0 [76,5; 85,0]	17,0 [8,5; 27,0]	8,0 [3,0; 14,0]	<0,001*	<0,001*	<0,039*	-79%	-91%	-53%
2-я	75,0 [75,0; 77,5]	22,0 [16,3; 31,0]	14,5 [4,3; 28,5]	<0,001*	<0,001*	<0,211*	-71%	-81%	-34%
Значение <i>p</i> (критерий Манна—Уитни)	0,009*	0,136	0,292	—	—	—	—	—	—

**Таблица 3. Изменение уровней киспептина в обследованных группах в динамике визитов, пг/мл**

**Table 3. Changes in blood kisspeptin level in the examined groups between visits, pg/ml**

Группа	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]		Значение <i>p</i> (критерий знаков)		Прирост	
	Исходно	Визит 3	Исходно—визит 3		Исходно—визит 3	
1-я	205,9 [196,8; 254,9]	149,1 [129,3; 193,3]	<0,013*		-28%	
2-я	211,4 [189,4; 233,6]	162,0 [97,8; 207,1]	<0,008*		-23%	
Значение <i>p</i> (критерий Манна—Уитни)	0,673	0,888	—		—	

**Таблица 4. Изменение уровней нейрокинаина В в обследованных группах в динамике визитов, нг/мл**

**Table 4. Changes in blood neurokinin B level in the examined groups between visits, ng/ml**

Группа	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]		Значение <i>p</i> (критерий знаков)		Прирост	
	Исходно	Визит 3	Исходно—визит 3		Исходно—визит 3	
1-я	0,060 [0,042; 0,092]	0,029 [0,013; 0,073]	<0,004*		-52%	
2-я	0,045 [0,038; 0,057]	0,026 [0,015; 0,032]	<0,134		-42%	
Значение <i>p</i> (критерий Манна—Уитни)	0,304	0,635	—		—	

зите — 0,029 нг/мл, *p*=0,004). При 1-м и 3-м визитах отмечено снижение уровня нейрокинаина В в 1-й группе на 52%, во 2-й группе — на 42%.

Всем пациенткам во время визитов 0 и 3 проводилось УЗИ органов малого таза. При 3-м визите ни у одной пациентки не было выявлено патологии эндометрия или иной значимой патологии со стороны репродуктивной системы. Пять пациенток (2 в 1-й группе и 3 во 2-й) до включения в исследование имели один или несколько миоматозных узлов размерами до 4 см. По данным УЗИ органов малого таза, проведенном при 3-м визите, роста миоматозных узлов на фоне терапии не отмечено ни у одной из женщин. По результатам биохимического анализа крови с определенным печеночных проб отклонений от нормы после проведенной терапии не наблюдалось в обеих группах.

### Обсуждение

В этом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании оценивались эффективность и безопасность применения препарата класса нейропептидных блокаторов вазомоторных триггеров в сочетании с низкодозированной комбинированной МГТ в лечении пациенток с климактерическими симптомами. Важным аспектом проведенного исследования является изучение показателей тяжести КС с использованием метода анкетирования по шкалам Грина, MRS и HFRDIS. Полученные исходные показатели медианного значения суммарных баллов подтверждают данные о высокой распространенности тяжелых

проявлений КС, и, в частности, вазомоторных симптомов у пациенток в постменопаузе, а также их негативное влияние на повседневную активность, социальную и трудовую функции женщины.

В обсуждении динамики изменения степени тяжести симптомов на фоне терапии следует заметить, что оценка эффективности лечения проводится на основании объективных данных инструментальных и лабораторных исследований, однако в отношении проявлений КС, сопровождающих естественные процессы старения репродуктивной системы, традиционно используется субъективная оценка пациенткой своего состояния.

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать вывод о быстром и положительном клиническом эффекте обеих схем использованной терапии (МГТ+Пинеамин и МГТ в схеме монотерапии), что качественно отражается на самочувствии пациенток и их повседневной активности. Следует отметить, что анализ динамики симптомов КС в обеих группах на всех этапах исследования показал более выраженный эффект у пациенток 1-й группы (МГТ+Пинеамин), который достигался быстрее как в отношении вазомоторных, так и других менопаузальных симптомов (в частности, нарушений сна). Это может быть связано с суммацией различных механизмов действия низкодозированного комбинированного препарата МГТ и блокатора вазомоторных триггеров в отношении климактерических симптомов.

Согласно Российским и международным клиническим рекомендациям основные принципы менопаузальной гор-

мональной терапии — это использование минимально-оптимальных доз препаратов, которые реально улучшили бы состояние пациенток и не сопровождалось побочными эффектами [24]. Крайне важной является постоянная оценка соотношения пользы и риска использования МГТ, поскольку все известные побочные эффекты гормональной терапии имеют дозозависимый характер. В этой связи при обсуждении полученных результатов снижения выраженности проявлений КС на фоне проведенного лечения наиболее важным является то, что использование комбинированной терапии МГТ + Пинеамин позволило достигнуть более значимого клинического эффекта без повышения дозы МГТ. Это подтверждают достоверные различия между группами в отношении уменьшения выраженности симптомов КС.

Снижение уровней нейропептидов (кисспептина и нейрокина В) в крови пациенток с КС на фоне проведенной терапии подтверждает связь центральных механиз-

мов с возникновением вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе, а также наглядно демонстрирует основной механизм антагонистического действия МГТ и препарата Пинеамин на активированные вазомоторные триггеры (KNDy-нейроны).

### Заключение

Препарат Пинеамин может быть рекомендован к использованию в качестве дополнения к МГТ как эффективное и безопасное средство с альтернативным механизмом действия для купирования климактерических симптомов. Использование препарата Пинеамин в составе комбинированной терапии позволяет получить преимущества в достижении большего клинического эффекта у женщин в постменопаузе с КС без необходимости повышения дозы менопаузальной гормональной терапии.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — С.В. Юренева;  
Сбор и обработка материала — Е.И. Ермакова,  
С.В. Юренева, Т.Ю. Иванец;  
Написание текста — В.Г. Аверкова;  
Редактирование — С.В. Юренева.

#### Конфликт интересов

Данное клиническое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Герофарм», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

#### Participation of authors:

Concept and design of the study — S.V. Yureneva;  
Data collection and processing — E.I. Ermakova, S.V. Yureneva, T.Yu. Ivanets;  
Text writing — V.G. Averkova;  
Editing — S.V. Yureneva.

#### Conflict of interests

This clinical study was funded by the pharmaceutical company Geropharm LLC, but this did not affect the results of the study.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. РОАГ: KP117; 2016;8-9. *Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossiiskaya assotsiatsiya po menopauze. Menopause and woman's climacteric condition. Clinical recommendations. ROAG: KR117; 2016;8-9. (In Russ.).*
2. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. М. 2011;60-69. *Grigoryan OR, Andreeva EN. Menopausal syndrome in women with impaired carbohydrate metabolism. Practical guide. M. 2011;60-69. (In Russ.).*
3. Gartoulla P, Islam MR, Bell RJ, Davis SR. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18:2:157-176. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.937689>
4. 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;21:924-932. <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>
5. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20:4:306-312. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>
6. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, Wactawski-Wende J, LaCroix A, O'Sullivan MJ, Vitolins M, Watts NB. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2:524-534. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3062>
7. Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:2:541-548. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2016-5>
8. Herber-Gast Gerrie-Cor M, Mishra GD. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause*. 2014;21:8:855-860. <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000171>
9. Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism: a novel treatment for menopausal hot flashes. *Neuroendocrinology*. 2019;109:3:242-248. <https://doi.org/10.1159/000495889>
10. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18:5:43-48. *Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new pathogenetic treatment options. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18:5:43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>
11. 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. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;27:109:48:19846-19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>



12. Mittelman-Smith MA, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Neurokinin 3 Receptor-Expressing Neurons in the Median Preoptic Nucleus Modulate Heat-Dissipation Effectors in the Female Rat. *Endocrinology*. 2015;156:7:2552-2562. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1974>
13. Moore AM, Coolen LM, Porter DT, Goodman RL, Lehman MN. KNDy cells revisited. *Endocrinology*. 2018;159:9:3219-3234. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00389>
14. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: acentral node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2010;151:3479-3489. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0022>
15. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P, Lin VH, Stern TP, Panay N, Hunter MS, Webber LC, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25:8:862-869. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001090>
16. Takayoshi Ubuka, Morgan K, Pawson AJ, Osugi T, Chowdhury VS, Minakata H, Tsutsui K, Millar RP, Bentley GE. Identification of human GnIH homologs, RFRP-1 and RFRP-3, and the cognate receptor, GPR147 in the human hypothalamic pituitary axis. *PLoS One*. 2009;4:12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008400>
17. Tsutsui K, Ubuka T. How to Contribute to the Progress of Neuroendocrinology: Discovery of GnIH and Progress of GnIH Research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;12:9:662. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00662>
18. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees, M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16:2:203-204. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520>
19. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:7:728-753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
20. *Гинекология*. Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. *Gynaecology*. National guide. Ed. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
21. Klaas Heinemann, Alexander Ruebig, Peter Potthoff, Hermann PG Schneider, Frank StreLOW, Lothar AJ Heinemann, and Do Minh Thai. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-45>
22. Carpenter JS. The Hot Flash Related Daily Interference Scale: A tool for Assessing the Impact of Hot Flashes on quality of Life Following Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22:6:979-989. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00353-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00353-0)
23. Lothar AJ Heinemann, Thai DoMinh, Frank StreLOW, Silvia Gerbsch, Jörg Schnitker, and Hermann PG Schneide. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:67. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-67>
24. Юренева С.В., Ильина Л.М. *Практическое руководство для врачей по ведению женщин в переходном периоде и в постменопаузе (по материалам обновленных российских и международных рекомендаций)*. М.: АО «Байер»; 2017. Yureneva SV, Il'ina LM. *Managing women's health in the perimenopause and postmenopause: A Practical Guide for Gynecologists*. М.: Baier; 2017. (In Russ.).

Поступила 25.02.20.

Received 25.02.20.

Принята к печати 10.03.20.

Accepted 10.03.20.