

Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома

В.Н.Прилепская^{✉1}, И.К.Богатова², В.Е.Радзинский³

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России*. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Минздрава России**. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20;

³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов***. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Представлены результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования терапевтической эффективности и безопасности препарата пептидной структуры Пинеамин® при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома (КС) у женщин.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 120 женщин в возрасте 45–60 лет в постменопаузе (более 1 года после последней менструации) с нейровегетативными и психоэмоциональными симптомами. После этапа скрининга пациентки, соответствовавшие критериям включения/невключения, рандомизировались в 3 группы в соотношении 1:1:2, а именно: группа плацебо – 30 больных (курс плацебо 1 мг ежедневно внутримышечно продолжительностью 10 дней); группа Пинеамин®-1 (П1) – 30 больных (1 курс Пинеамина 10 мг ежедневно внутримышечно продолжительностью 10 дней) и группа Пинеамин®-2 (П2) – 60 больных с двумя 10-дневными курсами Пинеамина (по 10 мг ежедневно внутримышечно продолжительностью 10 дней). На 90-е сутки всем больным проводился повторный 10-дневный курс: группа плацебо – препарат плацебо 10 мг внутримышечно; группа П1 – препарат плацебо 10 мг внутримышечно; группа П2 – внутримышечное введение Пинеамина по 10 мг. В процессе исследования проведено 7 визитов. Основным методом, подтверждающим эффективность препарата, являлась динамика индекса Куппермана (вегетативные и психоэмоциональные симптомы). Кроме того, изучалось число нежелательных явлений и негативных реакций, связанных с применением препарата. Исследовались жизненно важные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и весь спектр стандартных и специальных гематологических и биохимических показателей крови, уровни гормонов щитовидной железы, женских половых гормонов, выполнялись электрокардиография и электроэнцефалография. Осуществлялся тщательный контроль за состоянием эндометрия по данным ультразвукового исследования органов малого таза и эндоскопии по данным цитологического исследования (мазок по Папаниколу). Всем пациенткам проводилась денситометрия бедренной кости и позвоночника.

Результаты исследования. Установлено, что исходно 3 группы пациенток не отличались по демографическим характеристикам, степени тяжести КС и данным лабораторно-инструментальных показателей. По разным причинам из исследования выбыли 19 пациенток, и популяцию «по протоколу» составила 101 пациентка. Первичные критерии эффективности оценивались у пациенток всех групп на 90 и 180-й день лечения. Анализ полученных результатов показал, что первичные критерии эффективности препарата Пинеамин® – снижение тяжести КС (модифицированный индекс Куппермана), оцениваемое на 1 балл и более по сравнению с исходными данными, – достигнуто как в популяции «эффективность», так и в популяции «по протоколу». Так, группы пациенток, получивших курс лечения препаратом Пинеамин® (П1 и П2), достоверно отличались от группы плацебо (в популяции «эффективность» – $p=0,04$; в популяции «по протоколу» – $p=0,02$). При анализе результатов полученных данных на 180-й день в группе П2 (2 курса Пинеамина) имелось четкое отличие от группы плацебо как в популяции «эффективность», так и в популяции «по протоколу» ($p=0,04$). В этот срок определилось, что основу эффективности терапии препаратом Пинеамин® составляет его воздействие на нейровегетативные симптомы КС (достоверная динамика во всех популяциях на 90 и 180-й день). Вторичные критерии эффективности – динамика суммарного балла индекса Куппермана и различие его по сравнению с исходными данными – также достигнуты в процессе исследования. Динамика этого показателя подтвердила роль нейровегетативного сегмента индекса ($p=0,047$). При оценке данных по переносимости и безопасности препарата отмечено 22 случая нежелательных явлений, в основном в группах женщин, получивших инъекции Пинеамина.

Вывод. Первичные и вторичные критерии эффективности достоверно доказывают, что отечественный препарат пептидной структуры Пинеамин® эффективен для терапии КС. Установлено, что механизм действия препарата направлен в первую очередь на нейровегетативные проявления КС. Безопасность Пинеамина подтверждена отсутствием отрицательных результатов инструментально-лабораторных показателей у всех участниц исследования.

Ключевые слова: климактерический синдром, Пинеамин, индекс Куппермана.

✉VPrilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. Гинекология. 2016; 18 (1): 7–12.

Recent tendencies in the prevention and treatment of menopausal syndrome

V.N.Prilepskaya^{✉1}, I.K.Bogatova², V.E.Radzinskiy³

¹V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²V.N.Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153045, Russian Federation, Ivanovo, ul. Pobedy, d. 20;

³People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized study of therapeutic efficacy and safety of peptide structure of Pineamine® in neuro and psycho-emotional manifestations of the climacteric syndrome in women.

Materials and methods. We observed 120 women aged 45–60 years in postmenopausal women (more than 1 year after the last menstrual period) with neurovegetative and psycho-emotional symptoms. After the step of screening patients met the criteria for inclusion/non-inclusion were randomized into 3 groups at a ratio of 1:1:2, namely: the placebo group – 30 patients (placebo rate of 1 mg daily, intramuscularly, the duration of 10 days); group Pineamine®-1 (P1) – 30 patients (one course of Pineamine® – 10 mg daily, intramuscularly, the duration of 10 days) and a group of Pineamine®-2 (P2) – 60 patients, with two 10-day courses Pineamine® (10 mg daily, intramuscularly, duration 10 days). On the 90th day all the patients underwent a second 10-day course: the placebo group – a drug placebo 10 mg intramuscularly; group P1 – a drug placebo 10 mg intramuscularly; group P2 – intramuscular Pineamine® – 10 mg. The study conducted 7 visits. The main method of confirming the effectiveness of the drug, is the dynamics of the Kupperman index (vegetative and psycho-emotional symptoms). In addition, we studied the number of adverse events and adverse reactions associated with the use of the drug. We investigated the vital parameters (blood pressure, heart rate, respiratory rate, ECG) and the entire range of standard and special haematological and biochemical indices of the blood levels of thyroid hormones, female hormones, EEG was performed. To closely monitor the condition of the endometrium by ultrasound of the pelvic organs, and according to endocervical cytology (Pap smear). All patients performed densitometry of femur and spine.

Results of the study. It was found that the original 3 groups of patients didn't differ by demographic characteristics, severity of menopausal symptoms and laboratory data and instrumental performance. For various reasons, dropped out of the study 19 patients and populations "protocol" amounted to 101 patients. The primary efficacy were evaluated in patients of all groups at 90 and 180 days of treatment. Analysis of the results showed that the primary criteria for efficacy of Pineamine® – reducing the severity of menopausal syndrome (modified Kupperman Index) measured at one or more points from baseline dannyimi- achieved in the population of "efficiency", as well as in

*Исследователи: Е.А.Межевитинова, П.А.Бакарова, А.В.Ледина.

**Исследователи: Т.А.Соловьева, О.Р.Волкова, Л.В.Кулида, Г.Н.Кузьменко, О.Н.Тараканова, Е.А.Букина, Т.З.Горожанина, В.А.Лапшин.

***Исследователи: И.М.Ординяц, Е.Г.Ординяц, Е.А.Павлова, О.Н.Царева.

the population "protocol". Thus, the group of patients receiving drug treatment by Pineamine® (P1 and P2) were significantly different from the vehicle group (in the population of "effectiveness" $p=0.04$; in the population "protocol" $p=0.02$). In analyzing the results of the data obtained at day 180 in group P2 (two courses of Pineamine®) there was a clear difference from placebo in a population of "effectiveness", and the population "protocol" ($p=0.04$). During this period it is determined that the basis of the effectiveness of drug therapy PineaminR of its impact on neurovegetative symptoms of menopausal syndrome (significant dynamics in all populations in the 90 and 180 day). Secondary performance criteria – the dynamics of total score of Kupperman index and the difference compared with its original data – are also achieved in the research process. This indicator of neuroautonomics reaffirmed the role of the segment index ($p=0.047$). In assessing the data on the tolerability and safety of the drug noted 22 cases of adverse events, found mainly in the groups of women who received injections of Pineamine®.

Conclusion. Primary and secondary efficacy criteria reliably prove that the domestic product peptide structure of Pineamine® – an effective drug for the treatment of menopausal syndrome. It was established that its mechanism of action is aimed primarily at neurovegetative climacteric syndrome. Security of Pineamine confirmed by the absence of negative results of instrumental – laboratory parameters in all study participants.

Key words: menopause, Pineamine, Kupperman index.

✉VPrilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaya V.N., Bogatova I.K., Radzinskiy V.E. Recent tendencies in the prevention and treatment of menopausal syndrome. Gynecology. 2016; 18 (1): 7–12.

Будущее человеческой цивилизации во многом определяется повседневной деятельностью женщины, эффективность которой зависит от естественных физиологических этапов жизни, в частности таких, как климактерический период. Известно, что в основе многих поведенческих, психоэмоциональных, вазомоторных и других симптомов климакса лежит снижение продукции эстрогенов с одновременным повышением секреции лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и падением уровня нейротрансмиттеров, что приводит к изменению функций гипоталамо-гипофизарной системы в период менопаузы – приливы, потливость, гипертензия, ожирение и т.д. Беспокойство, эмоциональные нарушения, депрессия, диссомния, когнитивные симптомы и другие синдромокомплексы отражают наличие дисрегуляции функций важнейших систем организма [1–3]. У пациенток с климактерическим синдромом (КС) выявлены нарушения функций гипоталамо-гипофизарных структур, которые проявляются в дисрегуляции кардиоваскулярных, респираторных и температурных составляющих гомеостаза. Кроме того, хорошо известно, что при КС у женщин отсутствует адекватность эмоционально-поведенческих реакций [4, 5]. В частности, изложенные проблемы климактерического периода были учтены при разработке фармпрепаратов с целью адекватной коррекции проявлений КС. В этом плане внимание исследователей привлекла шишковидная железа (эпифиз – corpus pineale), так как известно, что она – важнейшая часть в системе регуляции репродуктивной функции [6–8]. Связь эпифиза с гипоталамо-гипофизарной системой проявляется за счет секреции мелатонина, который снижает (угнетает) выделение гонадотропинов передней доли гипофиза [9].

Препарат Пинеамин® состоит из пептидов шишковидной железы скота и содержит водорастворимые, низкомолекулярные полипептидные фракции, которые, поступая в организм женщины, нормализуют функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов, обеспечивая тем самым регуляцию механизмов нейровегетативных проявлений КС. Препарат Пинеамин® характеризуется высокой степенью очистки и однородным фракционным составом полипептидных фракций, а также присутствием аминокислоты глицин – как стабилизатора. Субстанция Пинеамина, экстракт сухой, успешно прошла экспертизу качества и включена в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации в 2012 г.

Цель клинического исследования – оценка эффективности и безопасности пептидного препарата из шишковидной железы Пинеамин® (производитель ООО «Герофарм», Российская Федерация) у популяции женщин, страдающих нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС.

Материалы и методы

Работа выполнялась в амбулаторных отделениях трех высокоспециализированных клиничко-исследовательских центров РФ. Помимо решения Федерального комитета по этике, в каждом исследовательском центре на заседании локального этического комитета проводилось рассмотрение научно-исследовательской работы и принималось самостоятельное решение.

В исследование включены женщины в возрасте 45–60 лет с диагнозом «постменопауза» (более 1 года после последней менструации), которые имели следующие про-

явления КС: горячие приливы, головные боли, колебания артериального давления, сердцебиение в покое, непереносимость высокой температуры, судороги/онемение, сухость кожи, дермографизм, отечность, утомляемость, повышенная возбудимость, раздражительность, нарушения сна, приступы удушья, изменения настроения и вкуса, нарушения либидо и др. Также критерием включения были отказ от применения заместительной гормональной терапии (или наличие противопоказаний к ней) и отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, почечной недостаточности, органических заболеваний центральной нервной системы и диабета. Все пациентки подписывали информированное согласие.

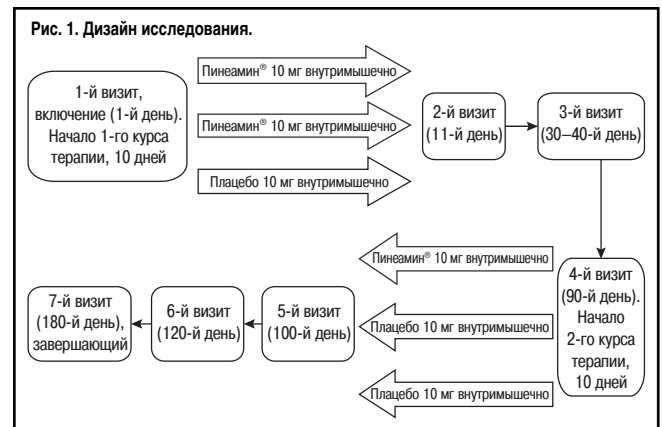
Критерии невключения: онкологические заболевания, эстрогензависимые опухоли, в том числе рак молочной железы, эндометрия (в анамнезе); тяжелые соматические заболевания (лечение с применением инсулинов, кортикостероидов и т.д.); неконтролируемая гипертензия; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс); острый гепатит; кровотечение из влагалища неясной этиологии; острый тромбоз глубоких вен; деменция и значительно измененный ментальный статус; наркомания; конкурентное лечение экспериментальными препаратами.

Продолжительность исследования для каждой пациентки составила 180 дней и включала 7 визитов (рис. 1).

Основным методом для получения заключения об эффективности препарата Пинеамин® при КС у женщин были выбраны индекс Куппермана и его изменения в процессе исследования [10–12].

С целью получения максимально объективных результатов по безопасности и эффективности препарата Пинеамин® использованы следующие методы (представлено в виде функционально-логических групп):

- определение уровня артериального давления, частоты пульса и дыхания, проведение электрокардиографии, электроэнцефалографии;
- проведение ультразвукового исследования эндометрия, выполнение мазка по Папаниколу;
- определение фибриногена плазмы, протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения;
- определение уровня глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, билирубина,



холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой, высокой и очень низкой плотности, коэффициента атерогенности;

- определение уровня женских половых гормонов – лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, эстрадиола;
- определение уровня гормонов щитовидной железы – тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина;
- проведение денситометрии костной ткани.

Применение указанных методик позволило максимально информативно наполнять матрицы таблиц для определения индекса Куппермана у каждой участницы исследования.

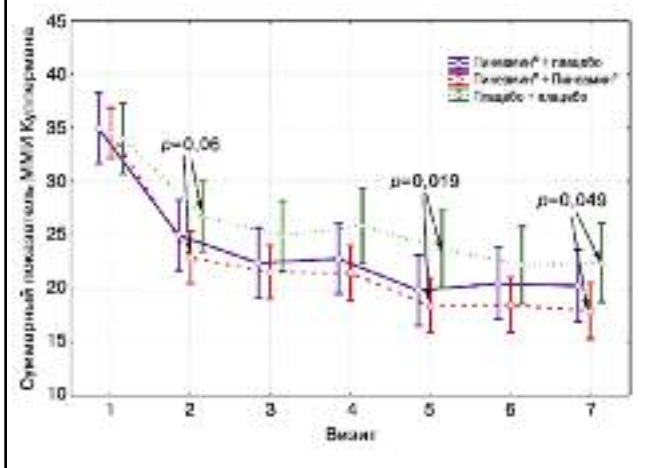
Оценка проявлений КС по индексу Куппермана в разных модификациях является наиболее часто используемым инструментом в клинических исследованиях, в том числе и международных научно-клинических исследованиях [10–12]. В рамках данного исследования степень тяжести климактерических расстройств определялась путем вычисления менопаузального индекса Куппермана (1959 г.) [11, 12] в модификации Е.В.Уваровой (1983 г.).

Согласно дизайну (см. рис. 1) 120 пациенткам с КС амбулаторно проводили лечение препаратом Пинеамин® (табл. 1) в следующих группах:

- Контрольная группа (плацебо) – 30 пациенток получали плацебо внутримышечно в течение 10 дней и повторно (через 3 мес) – также плацебо внутримышечно в течение 10 дней.
- Группа Пинеамин®-1 – П1 (однократный курс) – 30 пациенток внутримышечно получали 10 мг препарата Пинеамин® в течение 10 дней и через 3 мес – курс плацебо внутримышечно в течение 10 дней.
- Группа Пинеамин®-2 – П2 (двухкратный курс) – 60 пациенток внутримышечно получали 10 мг исследуемого препарата в течение 10 дней, а затем – повторный курс Пинеамина (через 3 мес).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов состояли из следующих компонентов: демографические данные и исходные характеристики сравнивались между терапевтическими группами; количественные переменные анализировались с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) или непараметрических тестов Краскела–Уоллиса и Уилкоксона–Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью точного теста Фишера или χ^2 . Выбор параметрических или непараметрических методов для анализа значимости изменений количественных показателей эффективности и безопасности по сравнению с исходными значениями, а также для межгрупповых сравнений был основан на результатах кри-

Рис. 2. Динамика суммарного показателя менопаузального индекса Куппермана по визитам за весь период исследования.



терия Шапиро–Вилка и графических методов. Для показателей уровня аланинаминотрансферазы, аспаргатамино-трансферазы и гормонов, распределенных по логнормальному закону, применялось логарифмическое преобразование данных, после чего анализ проводился с использованием параметрического подхода [13–15].

Первичным показателем эффективности являлось изменение степени тяжести проявлений КС, оцененной по модифицированному менопаузальному индексу – ММИ Куппермана.

Эффект лечения оценивался по изменению степени тяжести КС, оцененной с помощью ММИ Куппермана, на 1 пункт и более по сравнению с исходным значением – рассчитывались доли пациенток и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Первичный показатель эффективности оценивался в 2 временных точках:

- 90 дней от начала терапии (4-й визит). Оценивались доли пациенток в 2 разных по числу пациенток когортах (П1+П2, получавшие Пинеамин®, и получавшие плацебо). Сравнение долей между группами проводилось с помощью точного критерия Фишера (ТКФ).
- 180 дней от начала терапии (7-й визит). Проводилась оценка доли пациенток в 3 группах (получавшие 1 курс Пинеамина, 2 курса Пинеамина или плацебо). Использовался ТКФ.

| Таблица 1. Основные характеристики препарата Пинеамин® | |
|--|--|
| Торговое название | Пинеамин® |
| Группировочное название | Полипептиды шишковидной железы (эпифиза) скота. Фармакотерапевтическая группа: 8.2.8.16 – метаболики, 11.7 – органотропные средства |
| Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата | Противоклимактерическое средство. Код анатомио-терапевтическо-химической классификации: G02CX |
| Лекарственная форма и форма выпуска | Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Выпускают во флаконах вместимостью 5 мл по 5 или 10 флаконов в пачке из картона вместе с инструкцией по применению |
| Описание | Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета |
| Характеристика | Пинеамин® – комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да |
| Состав | Один флакон содержит: активное вещество – Пинеамин® 10 мг (комплекс водорастворимых полипептидных фракций), вспомогательное вещество – глицин 20 мг (стабилизатор) |
| Показания к применению | Нейровегетативные расстройства при КС у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии или отказе от ее проведения |
| Противопоказания | Индивидуальная непереносимость препарата |
| Способ применения и дозы | Препарат вводят внутримышечно. 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 мес |
| Условия хранения | В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 2 до 20°C. Хранить в недоступном для детей месте |
| Срок хранения | 3 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке |
| Отпуск из аптек | По рецепту врача |
| Производитель | ООО «Герофарм». Россия, 191119, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9. Телефон: 8 (812) 703-79-75 (многоканальный). Факс: 8 (812) 703-79-76 |

Таблица 2. Показатели ММИ Куппермана на этапе включения

| Группа | ММИ | | | | ТКФ |
|------------------------------|--------|----------------|-------------------|---------------|---------|
| | <12 | Слабые (12–34) | Умеренные (35–58) | Тяжелые (≥58) | |
| Пинеамин® + плацебо, n (%) | 0 (0%) | 14 (47%) | 16 (53%) | 0 (0%) | p=0,974 |
| Пинеамин® + Пинеамин®, n (%) | 1 (2%) | 27 (46%) | 30 (51%) | 1 (2%) | |
| Плацебо + плацебо, n (%) | 0 (0%) | 16 (53%) | 14 (47%) | 0 (0%) | |
| Всего, n (%) | 1 (1%) | 57 (48%) | 60 (50%) | 1 (1%) | |

Таблица 3. Пациентки, ответившие на лечение, 90 дней, популяция «эффективность», ММИ Куппермана

| Группа | Ответ на терапию | | Всего | ТКФ | ОШ (95% ДИ) |
|------------------|------------------|-------------|------------|-------|--------------------|
| | нет | да | | | |
| Плацебо, n (%) | 19 (63,30%) | 11 (36,70%) | 30 | 0,037 | 2,5 (1,06–5,87) |
| Пинеамин®, n (%) | 36 (40,90%) | 52 (59,10%) | 88 | | |
| Всего, n (%) | 55 (47%) | 63 (53%) | 118 (100%) | | |

Таблица 4. Пациентки, ответившие на лечение, 180 дней, популяция «эффективность», ММИ Куппермана

| Группа | Ответ на терапию | | Всего | ТКФ | ОШ (95% ДИ) по отношению к группе плацебо |
|------------------------------|------------------|-------------|-------|--------|--|
| | нет | да | | | |
| Пинеамин® + плацебо, n (%) | 11 (36,7%) | 19 (63,3%) | 30 | p=0,08 | 2,59 (0,91–7,34) |
| Пинеамин® + Пинеамин®, n (%) | 21 (36,2%) | 37 (63,8%)* | 58 | | 2,48 (1,01–6,13) |
| Плацебо, n (%) | 18 (60,0%) | 12 (40,0%) | 30 | | |
| Всего, n (%) | 50 (42%) | 68 (58%) | | | |

*ТКФ при попарном сравнении с группой плацебо, p=0,04.

Таблица 5. Пациентки, ответившие на лечение, 180 дней, популяция «по протоколу», ММИ Куппермана

| Группа | Ответ на терапию | | Всего | ТКФ | ОШ (95% ДИ) по отношению к группе плацебо |
|------------------------------|------------------|-----------|------------|--------|--|
| | нет | да | | | |
| Пинеамин® + плацебо, n (%) | 10 (36%) | 18 (64%) | 28 | 0,0413 | 3,6 (1,14–11,35) |
| Пинеамин® + Пинеамин®, n (%) | 18 (38%) | 30 (63%)* | 48 | | 3,33 (1,19–9,34) |
| Плацебо, n (%) | 16 (67%) | 8 (33%) | 24 | | |
| Всего, n (%) | 44 (44%) | 56 (56%) | 100 (100%) | | |

Аналогичный подход использован и в отношении нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений КС, оцениваемых с помощью ММИ Куппермана.

В качестве вторичных показателей эффективности проанализированы:

- динамика изменения суммарного балла ММИ Куппермана;
- разница суммарного балла ММИ Куппермана по сравнению с исходным значением (в случае, если динамика изменения суммарного балла ММИ Куппермана статистически отличалась).

Суммарный балл по ММИ определялся на каждом запланированном визите и свидетельствовал об общей выраженности проявлений КС.

Аналогичный анализ был проведен и в отношении суммы баллов нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений КС, оцениваемых с помощью ММИ Куппермана.

Снижение суммарного балла ММИ, рассчитанное по представленным показателям, свидетельствует об улучшении состояния субъекта исследования.

На визитах с 1-го по 4-й оценивались 2 группы лечения (пациентки, получавшие Пинеамин®, и пациентки, получавшие плацебо). Для каждой группы лечения были вычислены описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, минимальное и максимальное значение). Сравнение между группами проводилось с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона.

На визитах с 5-го по 7-й оценивались 3 группы лечения (пациентки, получившие 1 курс Пинеамина, пациентки, получившие 2 курса Пинеамина, и пациентки, получившие плацебо). Для каждой группы лечения были вычислены описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, минимальное и максимальное значение).

Сравнение между группами проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимой разницы между группами проводилось последующее попарное сравнение между группами с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона (рис. 2).

Аналогичный анализ проведен и в отношении разницы баллов нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений КС, оцененных с помощью ММИ Куппермана.

При оценке безопасности применения Пинеамина статистическому анализу подвергались следующие показатели:

- **Информация об исследуемых препаратах и сопутствующей терапии.** Приверженность к терапии высчитывалась как процент принятых доз препарата от количества назначенных. Сопутствующая терапия, назначенная пациентам на протяжении исследования, была закодирована с использованием кодов анатомо-терапевтической химической классификации. Для анализа сопутствующей терапии были рассчитаны пропорции субъектов, которые получили такую терапию в каждой группе лечения, и были рассчитаны пропорции в каждой группе лечения с учетом основной анатомической группы и терапевтической группы препарата.
- **Нежелательные явления.** Все зарегистрированные в индивидуальной регистрационной карте нежелательные явления анализировались с использованием классов систем и органов (System-Organ Classes) словаря MedDRA. Вычислены частоты встречаемости нежелательных явлений в зависимости от их степени тяжести и степени причинно-следственной связи с приемом исследуемых препаратов.
- **Жизненно важные показатели.** Для жизненно важных показателей, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания, вычис-

лены описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, минимальное и максимальное значение). Для оценки динамики этих показателей применялся дисперсионный анализ ANOVA для повторных измерений. Разница между исследовательскими группами в отдельных временных точках оценивалась с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

• **Лабораторные тесты и инструментальные исследования.** Данные лабораторных исследований подвергались количественному (оценка средних значений) и качественному (частота выявления отклонений от лабораторных норм) анализу.

При количественном анализе вычислены описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, минимальное и максимальное значение). Динамика данных по визитам оценивалась с помощью дисперсионного анализа ANOVA для повторных измерений. Если этот анализ выявлял статистически значимую динамику значений показателя, последующие попарные статистические сравнения проводились для сопоставления изменений показателя по визитам (по сравнению с исходными значениями) между группами с использованием критерия Тьюки–Крамера.

Результаты и обсуждение

Рандомизированы 120 человек в 3 группы. Статистически группы не отличались по демографическим характеристикам, степени тяжести КС и исходным лабораторно-инструментальным данным. Из исследования по разным причинам выбыли 19 пациенток. В итоге 118 пациенток составили популяцию «эффективность», 100 пациенток – популяцию «по протоколу» и 119 пациенток – популяцию «безопасность».

На момент включения в исследование большинство пациенток имели умеренные (35–58 баллов, 50% пациенток) и слабые (12–14 баллов, 48% пациенток) проявления КС, оцененного с помощью ММИ Куппермана. Только у 1 (1%) пациентки проявления КС были оценены как тяжелые (58 баллов и более), и у 1 (1%) пациентки отмечено менее 12 баллов по ММИ. Достоверных различий между группами по этому параметру, а также нейровегетативной, метаболической и психоэмоциональной симптоматике не выявлено. Результаты пациенток на момент включения представлены в табл. 2.

Как известно, первичным показателем эффективности является доля пациенток, ответивших на терапию Пинеамином, что выражалось в снижении степени тяжести проявлений КС через 90 и 180 дней после начала терапии (табл. 3, 4).

Рассматривая первичный показатель эффективности, следует отметить выраженный плацебо-эффект у значительной доли пациенток, не получавших активной терапии и показавших снижение степени тяжести КС на протяжении всего исследования, что можно объяснить высоким уровнем подсознательного психологического ожидания эффекта проводимой терапии у данной категории пациенток. В.П.Сметник отмечает плацебо-эффект практически у 30% пациенток в двойном плацебо-контролируемом исследовании у женщин с проявлениями КС [16].

При оценке выраженности симптомов КС на 90-й день исследования установлено, что снижение степени тяжести проявлений КС было отмечено статистически значимо чаще (ТКФ $p=0,037$) у пациенток, получавших Пинеамин®, – 52 (59,1%) паци-

ентки, чем у получавших плацебо – 11 (36,7%). При этом ОШ составило 2,5 (95% ДИ 1,06–5,87).

На 180-й день проведено сравнение результатов уже в 3 группах пациенток (табл. 5).

Вполне очевидно (см. табл. 5), что в популяции «по протоколу» на 180-й день доля ответивших на лечение в обеих группах – 1 курс Пинеамина (64%) и 2 курса Пинеамина (63%) – достоверно ($p=0,0413$) превосходит группу плацебо (56%) с ОШ 3,6 (95% ДИ 1,14–11,35) и 3,33 (95% ДИ 1,19–9,34) соответственно.

Полученные результаты доказывают, что в популяции «эффективность» и в популяции «по протоколу» на 90-й день состояние пациенток, получавших Пинеамин®, достоверно отличается от группы, получавшей плацебо ($p=0,04$ для популяции «эффективность»; $p=0,02$ для популяции «по протоколу»), в основном за счет уменьшения нейровегетативных проявлений ($p=0,02$ для популяции «эффективность»; $p=0,009$ для популяции «по протоколу»).

На 180-й день при анализе популяции «эффективность» и популяции «по протоколу» доказано, что группа пациенток, получавших 2 курса Пинеамина, достоверно отличается от группы, получавшей плацебо ($p=0,04$ для популяции «эффективность»; $p=0,04$ для популяции «по протоколу»), также за счет нейровегетативных проявлений

($p=0,002$ для популяции «эффективность»; $p=0,025$ для популяции «по протоколу»). При этом отмечено, что только в популяции «по протоколу» имеется достоверная разница в нейровегетативных проявлениях КС между группами пациенток, получавших 1 курс Пинеамина, и группой плацебо ($p=0,05$), что свидетельствует о специфичности эффекта Пинеамина на нейровегетативные проявления КС по ММИ Куппермана.

Оценка метаболических и психоэмоциональных проявлений КС по ММИ Куппермана не показала статистически значимой разницы через 90 и 180 дней исследования как в популяции «эффективность», так и в популяции «по протоколу».

Таким образом, анализ первичного критерия эффективности (число пациенток, ответивших на терапию) доказывает, что первичная эффективность исследуемого препарата достигнута как в популяции «эффективность», так и в популяции «по протоколу».

Анализ вторичного критерия эффективности по динамике суммарного ММИ Куппермана констатирует факт уменьшения тяжести проявлений КС во всех сравниваемых группах. Достоверные различия между группами обнаружены к 4-му визиту (90 дней от начала исследования), где сумма баллов в 2 группах лечения Пинеамином достоверно отличалась от группы плацебо ($p=0,037$) только в популяции «эффективность», тогда как в популяции «по протоколу» достоверных различий не наблюдалось. Более детальный анализ выявил, что динамика суммарного ММИ Куппермана в популяции «эффективность» обусловлена в основном снижением выраженности нейровегетативной и психоэмоциональной симптоматики ММИ, о чем свидетельствовало статистически достоверное различие между группами сравнения ($p=0,047$ для нейровегетативных проявлений и $p=0,024$ – психоэмоциональных).

После 2-го курса лечения (5-й визит) наблюдалось достоверное различие динамики изменения суммарного ММИ Куппермана по сравнению с исходным ($p=0,017$), причем анализ изменения суммарного ММИ по сравнению с исходным также статистически достоверно отличался в группах, получавших 1 или 2 курса лечения препаратом Пинеамин®, от группы плацебо ($p=0,019$ и $p=0,014$ соответственно). Более детальный анализ составляющих динамики суммарного ММИ Куппермана показал, что эффект препарата Пинеамин® обусловлен влиянием на нейровегетативные проявления КС как в популяции «эффективность», так и в популяции «по протоколу».

Таким образом, вторичные критерии эффективности препарата Пинеамин® достигнуты только в популяции «эффективность». Отмечен выраженный эффект препарата на нейровегетативные проявления КС. Достоверные различия в динамике нейровегетативных проявлений КС наблюдались и в популяции «эффективность», и в популяции «по протоколу» как после 1-го, так и после 2-го курса Пинеамина.

Оценка безопасности применения препарата Пинеамин® выявила 22 (2,4%) случая нежелательных явлений в виде легких и обратимых меноподобных реакций и незначительного повышения уровня эстрадиола. Каких-либо статистических закономерностей, связанных с получением курса инъекций Пинеамина, не выявлено.

Также следует отметить, что все показатели лабораторно-инструментальных исследований статистически не отличались в группах сравнения как на момент включения пациенток в исследование, так и на 7-м визите, и достоверных различий между группами в динамике не отмечалось, что доказывает безопасность Пинеамина.

Таким образом, отечественный негормональный препарат пептидной структуры Пинеамин® является эффективным средством для снижения степени тяжести нейровегетативных симптомов КС.

Выводы

1. Доказано, что препарат пептидной структуры Пинеамин® является эффективным средством для облегчения тяжести КС у женщин в менопаузе более 1 года после последней менструации.
2. По механизму действия Пинеамина установлена его высокая терапевтическая активность в лечении нейровегетативных проявлений КС.
3. Определен лечебный курс Пинеамина при КС – 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней.

Литература/References

1. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пишеничникова Т.Я. и др. Гинекологическая эндокринология. М., 1955. / Serov V.N., Prilepskaia V.N., Pshenichnikova T.Ia. i dr. Ginekologicheskaia endokrinologija. M., 1955. [in Russian]
2. Серов В.Н., Соколова Ю.Ю. Климактерий: возрастные изменения и способы их коррекции. Рус. мед. журн. 2007; 15 (17): 1274–8. / Serov V.N., Sokolova Ju.Ju. Klimakterii: vozrastnye izmeneniia i sposoby ikh korrektsii. Rus. med. zhurn. 2007; 15 (17): 1274–8. [in Russian]
3. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. 2001. / Kulakov V.I., Smetnik V.P. Rukovodstvo po klimakteriiu. 2001. [in Russian]
4. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект). Рос. физиологич. журн. им. И.М.Сеченова. 1998; 8: 1–10. / Anisimov V.N. Fiziologicheskie funktsii epifiza (gerontologicheskii aspekt). Ros. fiziologich. zhurn. im. I.M.Sechenova. 1998; 8: 1–10. [in Russian]
5. Долгов Г.В., Цвелев Ю.В., Малинин В.В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб: Фолиант, 2004. / Dolgov G.V., Tselev Ju.V., Malinin V.V. Bioreguliruiushchaja terapiia v akusherstve i ginekologii. SPb: Foliant, 2004. [in Russian]
6. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Латин Б.А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб: Наука, 2007. / Goncharova N.D., KHAVINSON V.Kh., Latyn B.A. Pineal'naiia zheleza i vozrastnaia patologija (mekhanizmy i korrektsiia). SPb: Nauka, 2007. [in Russian]
7. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб: Наука, 2009. / KHAVINSON V.Kh. Peptidnaia reguliatsiia starenii. SPb: Nauka, 2009. [in Russian]
8. Линькова Н.С. Пептидергическая регуляция экспрессии сигнальных молекул в пинеальной железе и тимусе при старении. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2014. / Lin'kova N.S. Peptidergicheskaia reguliatsiia ekspressii signal'nykh molekul v pineal'noi zbeleze i timuse pri starenii. Avto-ref. dis. ... d-ra biol. nauk. SPb, 2014. [in Russian]
9. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроэндокринный маркер возрастной патологии. СПб: ДЕАН, 2005. / Kvetnaia T.V., Kniaz'kin I.V., Kvetnoi I.M. Melatonin – neuroendokrinnii marker vozrastnoi patologii. SPb: DEAN, 2005. [in Russian]
10. Kupperman HS et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. J Clin Endocrinol Metab 1953; 13 (6): 792–9.
11. Kupperman HS et al. The modern endocrine approach to the management and diagnosis of the infertile patient. Postgrad Med 1959; 26: 659–72.
12. Kupperman HS, Wetcbler BB, Blatt M.H. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. J Am Med Assoc 1959; 171: 1627–37.
13. Siddiqui O. Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials. J Biopharm Stat 2009; 19 (5): 889–99.
14. Faltin FW, Kenett R, Ruggeri F. Statistical methods in healthcare. XXVII. Chichester; West Sussex, UK.: John Wiley, 2012.
15. Cook TD, DeMets DL. Introduction to statistical methods for clinical trials. XXIII. Chapman & Hall/CRC texts in statistical science series. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC., 2008.
16. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006. / Smetnik V.P. Meditsina klimakteriia. Iaroslavl': Litera, 2006. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вера Николаевна Прилепская – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.
E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Ирина Константиновна Богатова – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. ФГБУ Ивановский НИИ Мид им. В.Н.Городжова

Радзинский Виктор Евсеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН