

Status Praesens

Для библиографических ссылок

- Касян В.Н. Климактерический синдром с позиции нейрогормональной регуляции: только о новом // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2016. — №5 (34). — С. 65–71.
- Хрянин А.А. ВЗОМТ: стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии острых и обострившихся процессов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2016. — №5 (34). — С. 72–81.



next
ПРО
СВЕТ

«серые кардиналы» репродуктивной регуляции

Климактерический синдром с позиции нейрогормональной регуляции:

ТОЛЬКО О НОВОМ



Автор: Виктория Николаевна Касян,
канд. мед. наук, доц. кафедры репродуктивной
медицины и хирургии ФДПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бриль

Многие специалисты убеждены, что исключительное право **вышей** регуляции репродуктивной системы принадлежит гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ). Однако благодаря научным открытиям последних лет удалось узнать **о неизвестных ранее** «серых кардиналах» в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, неадекватная работа которых может модулировать секрецию ГнРГ и ЛГ, усиливая выраженность вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе.

В целом патофизиологию **приливов жара** до настоящего времени полностью раскрыть не удалось, однако кое-что всё-таки стало известно. Редакция журнала SP обратилась к доценту Виктории Николаевне Касян с просьбой пролить свет на деятельность регуляторов секреции ГнРГ и ЛГ. О том, что же это за «тайные предводители» гонадотропной функции, которые **могут превратить** жизнь женщин перименопаузального возраста в настоящий кошмар или, наоборот, облегчить тягостные симптомы, и рассказано в настоящей статье.

Климактерический период (климакс, климактерий) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма нарастают инволюционные процессы в репродуктивной системе. В этот период **постепенно «угасает» функция яичников** и снижается синтез эстрогенов. До 60–80% женщин в пери- или постменопаузе беспокоят вазомоторные симптомы, которые впервые возникают в переходном периоде и достигают своего

пика примерно через год после наступления менопаузы^{1,2}.

Внезапное ощущение жара в верхней части тела, особенно на коже лица, шеи и груди, у женщин в пери- и постменопаузе называют **приливами**. Такие эпизоды длятся примерно от 1 до 5 мин и сопровождаются потливостью, гиперемией, ознобом, а также тревожностью и учащённым сердцебиением. Симптомы могут нарушать сон и быть причиной хронической бессонницы^{2,3}. Частота и продолжитель-

[Научные открытия последних лет позволили узнать о «серых кардиналах» в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, неадекватная работа которых может увеличивать секрецию ГнРГ и ЛГ, усиливая выраженность приливов в пери- и постменопаузе.]

ность приливов отличаются у разных женщин, однако у большинства из страдающих вегетативными расстройствами (87%) приливы случаются ежедневно, а у каждой третьей из них (33%) — до 10 раз в день и более¹. Эти проявления мучительны, значимо снижают качество жизни и заставляют женщин обращаться за медицинской помощью.

Следует учесть, что усиленное потоотделение или дрожь — проявления **термогенных** реакций, возникающих у человека в случае «выхода» температуры тела за верхнюю или нижнюю границу нормальных значений, а вот диапазон температурного комфорта у большинства людей составляет около 0,5 °С, и у многих женщин, достигших «золотого возраста», этот интервал минимально узкий. В результате уже в перименопаузальном периоде при малейшем отклонении температуры тела в ту или другую сторону могут появляться **вазомоторные симптомы**.

Привычные лечебные стратегии

В настоящее время «золотым стандартом» купирования вазомоторных симптомов считают **менопаузальную гормонотерапию (МГТ)**. Её эффективность достигает 90–95%^{4,5}, причём приливы жара удаётся купировать практически полностью уже в течение первых 2–3 нед лечения.

Однако МГТ, впрочем, как и любой другой метод медикаментозного воздействия, имеет свои показания и, к сожалению, **противопоказания**. Так, МГТ категорически не рекомендована женщинам с перенесёнными ранее инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, тромбозом глубоких вен нижних конечностей и другими тромботическими осложнениями. Кроме того, для сохранения баланса положительных эффектов и риска эксперты предостерегают от старта гор-

монотерапии в 60 лет и старше или при длительности менопаузы, превышающей 10 лет^{4,5}. Однако данные метаанализа шести исследований, целью которых стала оценка естественного развития вазомоторных симптомов, продемонстрировали, что приливы жара у 50% женщин сохраняются через 4 года после менопаузы, а у 10% — даже через 10 лет⁸.

Как же можно помочь пациенткам с вазомоторными симптомами, которым МГТ противопоказана или безвозвратно **упущено время** для её начала? Ведь эффективность фитопрепаратов в среднем составляет около 30%, а ингибиторов обратного захвата серотонина — 50%. Существуют ли иные возможности для устранения мучительных для женщины симптомов? Для ответа на этот вопрос необходимо вспомнить, как возникают приливы и какие механизмы ответственны за этот процесс.

Откуда берутся приливы?

Организм теплокровных животных способен поддерживать температурную константу, а незначительные колебания температуры тела — **нивелировать** еле уловимыми изменениями объёма периферического кровотока. «Зона комфорта» (термонеутральная зона) заключена между верхней и нижней границами, в пределах которых невозможны такие заметные термогенные реакции, как усиленное потоотделение и озноб⁷. При преодолении верхнего порога нарастает потливость, нижнего — появляется мышечная дрожь.

Температурный **диапазон** нейтральной зоны обуславливает наличие или отсутствие вазомоторных симптомов у женщин в пери- и постменопаузе: так, этот интервал, по данным Р. Фридмана (Freedman R.) и соавт.⁷, у женщин без приливов составляет 0,4 °С, а у «симптоматичных» пациенток стремится к 0 °С. Очевидно, что при таком существенном сужении и даже исчезновении **термонеутральной зоны** малейшее отклонение температуры тела от комфортных показателей сопровождается выраженным ознобом или чувством жара, ухудшающими общее состояние женщины.

Ищем виновного

По современным представлениям, главная ответственность за катастрофический сбой терморегуляции при эстрогендефиците лежит на **центральных механизмах** — именно на их идентификацию направлены научные изыскания последних десятилетий. Квинтэссенция накопленных знаний о природе приливов с акцентом на центральной регуляции прозвучала на 15-м Международном конгрессе по менопаузе в Праге (2016)⁶.

Результаты научных исследований неоспоримо доказали прямую зависимость ширины термонеутральной зоны от баланса нейромедиаторов. У женщин репродуктивного возраста половые стероиды **модулируют активность нейромедиаторов** в головном мозге (норадреналина, серотонина, дофамина, эндорфинов, γ -аминомасляной кислоты), а терморегуляторное ядро гипоталамуса содержит многочисленные типы рецепторов к этой группе веществ. Сбой баланса нейромедиаторов вызывает сужение границ зоны температурного комфорта⁷, что делает женщину уязвимой перед мощью «приливной волны», при этом частота и выраженность вазомоторных симптомов зависят от индивидуальных особенностей обмена нейромедиаторов.

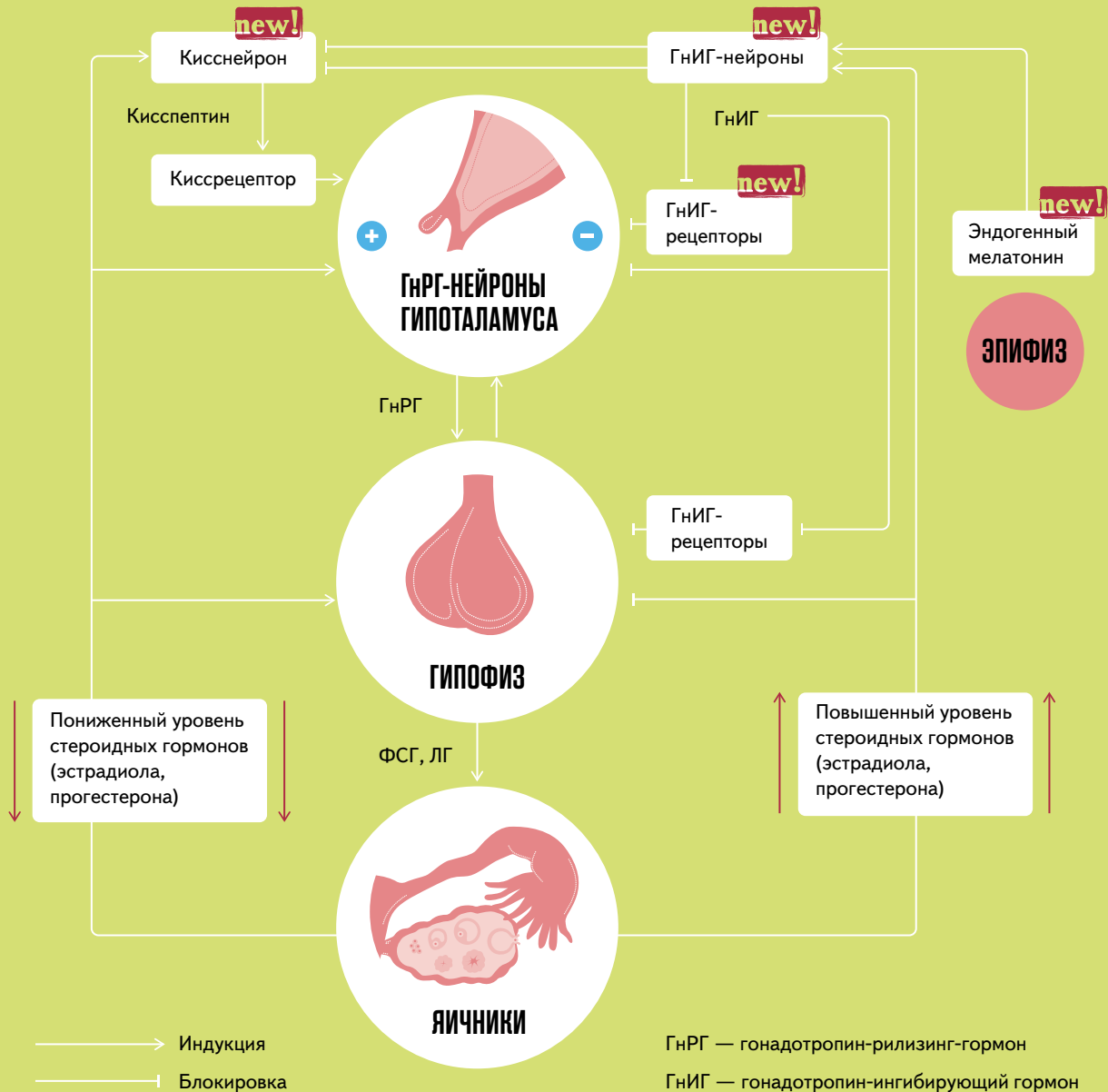
Тем не менее, кроме нейромедиаторов, в формировании приливов непосредственное участие принимают и другие агенты.

[Несмотря на эффективность, МГТ категорически не рекомендована женщинам с перенесёнными ранее инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, тромбозом глубоких вен нижних конечностей и другими тромботическими осложнениями.]



ВЫСШАЯ СИЛА

НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ГнРГ!



Вывод: В высшей регуляции репродуктивной функции за последние годы открыто много интересного! Синтез ГнРГ, оказывается, имеет свой собственный **высший** уровень регуляции — зависит от концентрации **кисспейтина и гонадоингибина**, а секрецию последнего модулирует **мелатонин** из эпифиза.

Безусловно, изменение уровней половых гормонов влияет на развитие вазомоторных симптомов, что подтверждает их исчезновение при МГТ. Однако эстрогендефицит сам по себе не может стать непосредственной причиной приливов. Более того, частота и тяжесть симптомов **не коррелируют** с уровнями половых гормонов: например, при одинаково низкой эстрогеновой насыщенности 60–80% женщин предъявляют жалобы на приливы, а 20–40% их всё же не чувствуют.

Механизм обратной связи в постменопаузе тот же

Ещё в 1977 году Эндрю Шалли (Andrew Schally) и Роджеру Гиймену (Roger Guillemin) вручили Нобелевскую премию за открытие ГнРГ. Спустя несколько лет было обнаружено, что пульсационное высвобождение ГнРГ чётко коррелирует с **пульсами ЛГ** в периферической крови^{9,10}. Впоследствии было установлено, что к импульсам ЛГ как раз и **приурочены приливы жара**^{11,12}. Стало очевидно, что механизм возникновения вазомоторных симптомов тесно связан с гипоталамической **секрецией ГнРГ**.

Очевидно, что «обратная связь» продолжает работать и в постменопаузе — в ответ на снижение периферического синтеза эстрогенов закономерно **повышается уровень гонадотропинов**. Тем не менее, несмотря на чётко определённую роль ГнРГ в период полового созревания и поддержания репродуктивной функции у взрослых, **мало** известно о том, как именно изменяется высвобождение гонадолиберина **в процессе старения** и играет ли это роль в патогенезе патологического климактерия¹³.

В эксперименте у стареющих самок обезьян гонадотропины (ЛГ и ФСГ) в связи с «выключением» гормональной активности яичников утрачивают способность контролировать уровень ГнРГ^{14–16}. В исследовании Майкла Воллера (Woller Michael)¹⁶ было показано **увеличение пульсативной секреции ЛГ по мере возрастных изменений**. Практически аналогичную картину можно наблюдать и в человеческой популяции: у женщин уровни гонадотропинов были **выше в ранней постменопаузе** в сравнении с пременопаузой^{17–19}. Кроме того, гипофиз сам по себе может претерпевать инволюцию, к примеру, изменяя чувствительность к ГнРГ.

Исследователям также важно было узнать, какие именно факторы регулируют пульсативную секрецию ГнРГ по мере старения (однако включить в такую научную работу женщин невозможно). Результаты экспериментов на макаках продемонстрировали, что пульсативная секреция ГнРГ сохраняется в любом возрасте, но для особей в постменопаузе характерно значимое повышение концентрации ГнРГ за счёт импульсов **крайне большой амплитуды** при их прежней частоте. В ходе эксперимента на животных введение **эстрогенов** снижало амплитуду пульсативного высвобождения ГнРГ²⁰.

В экспериментах на самках обезьян также было обнаружено, что заместительная терапия эстрогенами подавляла высвобождение ГнРГ^{21–23}. Назначение эстрогенов женщинам в постменопаузе по механизму обратной связи **снижает уровни ЛГ и ФСГ**, при этом ответ на лечение у женщин в поздней постменопаузе выражен сильнее, чем у пациенток в раннем постменопаузальном периоде. Это ещё раз доказывает, что отрицательная обратная связь между эстрогенами и центральными регулирующими механизмами по мере старения не только сохраняется, но и **укрепляется**^{14,24}.

Киспептины: дело не в поцелуях!

Интересно, что киспептины (kisspeptins) не имеют ни малейшей связи с поцелуями. Сами **киспептины** были выделены в Великобритании в 2003 году, а контролирующий их ген — *KISS1* — в 1996 году в лаборатории американского городка Херши, известного благодаря расположенной там шоколадной фабрике. Выпускаемые на фабрике знаменитые шоколадные «поцелуйчики» Hershey's kisses и стали тётками новых пептидов.



© umarozak / Shutterstock.com

Нейроны-«поцелуйчики»

Одним из ярких открытий XXI века в области нейроэндокринологии стало доказательство участия **киспептина** (основного стимулятора синтеза гонадолиберина) и его рецепторов в запуске пубертатных изменений и поддержании репродуктивной функции^{25,26}. Синтез киспептина также носит пульсативный характер и чётко коррелирует с импульсами секреции ГнРГ/ЛГ: за каждой порцией киспептина следует выброс гонадолиберина и лютеотропина^{25,27}.

В ходе исследований начала 2010-х годов удалось доказать, что пульсативную секрецию ГнРГ контролирует не один киспептин, а продукты работы так называемых **KNDу-нейронов***, которые отвечают за синтез не только упомянутого пептида, но и его «собратьев» — нейрокинина В и динорфина, активирующих эстрогеновые рецепторы- α (ER α) и рецепторы к нейрокинину-3²⁸. И это совершенно новые данные.

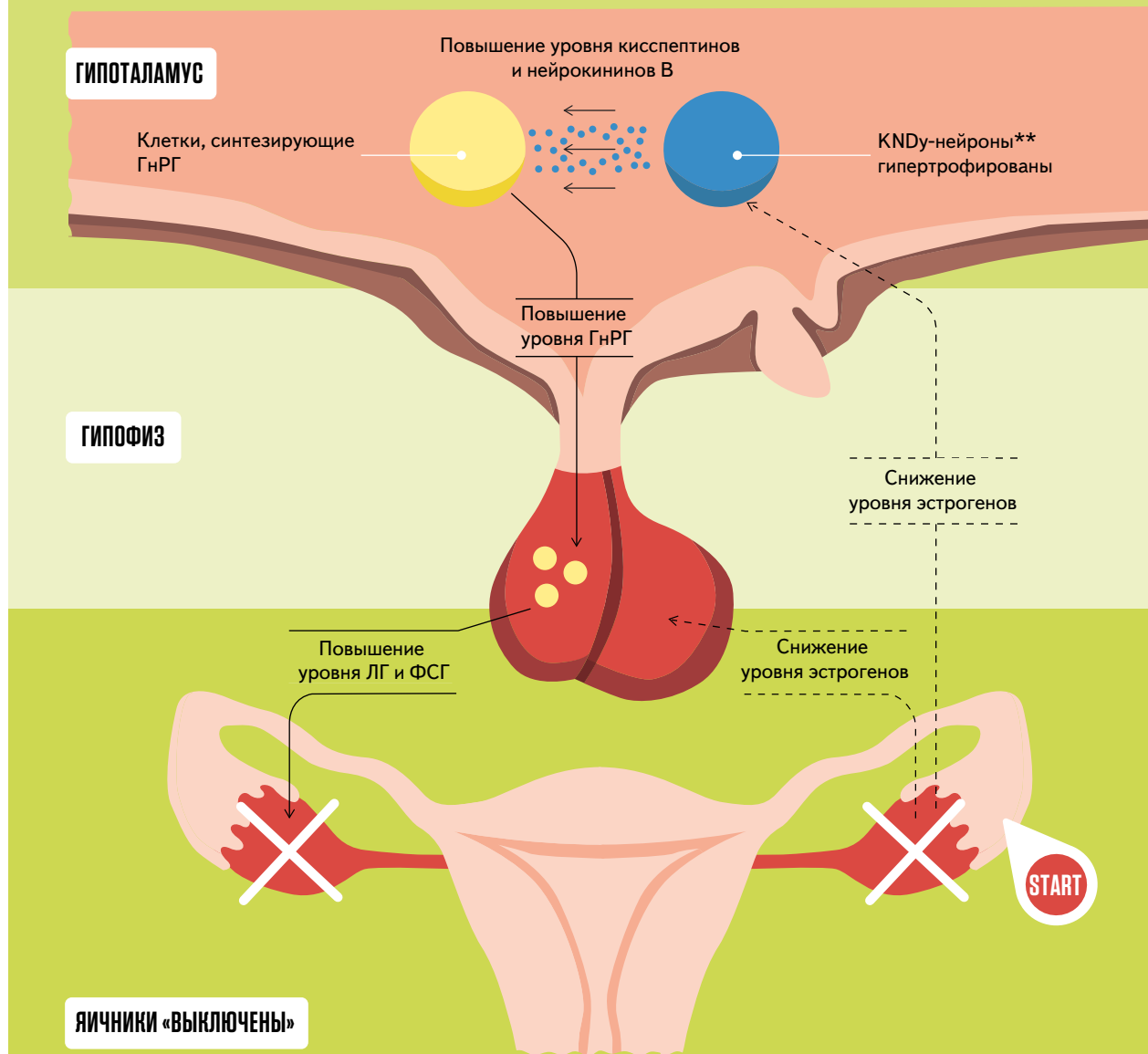
Группа KNDу-нейронов задействована в формировании аутоинаптической **петли «обратной связи»**. Эти нейроны модулируют тоническую секрецию гонадолиберина: нейрокинин с киспептином **стимулируют** синтез ГнРГ²⁵ (и, соответственно, синтез ЛГ)²⁹, а динорфин **угнетает**³⁰ (см. инфографику). В постменопаузе KNDу-нейроны (главным образом синтезирующие

* Название дано по первым буквам «имён» пептидов, синтезируемых KNDу-нейронами.

«ОБРАТНАЯ ПЕТЛЯ» ПОСТМЕНОПАУЗЫ



ПОСТМЕНОПАУЗА ПРИ «ВЫКЛЮЧЕНИИ» ЯИЧНИКОВ: ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ С УЧЁТОМ НОВЫХ ДАННЫХ*



Вывод: Оказывается, ГнРГ — не самый высший центр гормональной регуляции. Группа гипоталамических нейронов под кодовым названием KNDy в ответ на возрастной эстрогендефицит гипертрофируется и стимулирует выброс гонадотропина и, соответственно, ЛГ (и ФСГ).

* Rance N.E. Menopause and the human hypothalamus: Evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback // Peptides. 2009. Vol. 30. № 1. P. 111–122.

** Такое название группа нейронов получила по первым буквам «имён» синтезируемых ими белков: К — кисспептины, N — нейрокинины В, Ду — динорфины.

киспептин и нейрокинин В) претерпевают гипертрофию^{3,28,31}, что сопровождается усилением секреции ГнРГ и ЛГ^{31–33}. Согласно результатам исследований на животных, такие изменения в КNDу-нейронах в постменопаузе вторичны по отношению именно к эстрогенодефициту, а не к старению как таковому^{3,31}.

В экспериментальных условиях деструкция КNDу-нейронов у лабораторных животных закономерно способствовала подавлению секреции ЛГ. У крыс группы контроля (с сохранными КNDу-нейронами) после овариэк-

чающими за поддержание температурной константы тела^{3,33–35}, в том числе с центром терморегуляции. Таким образом, связи КNDу-нейронов как с преоптических ядрами, так и с ГнРГ-нейронами объясняют временную связь между приливами и пульсами ЛГ у женщин в постменопаузе. На основании приведённых экспериментов можно утверждать, что КNDу-нейроны — непосредственные «зачинщики» формирования «приливной волны»^{27,34}.

Итак, в свете самых последних данных механизм действия МГТ на патогенез

[Новый механизм действия МГТ на патогенез приливов: повышение уровня эстрадиола в крови по механизму обратной связи тормозит гиперактивацию КNDу-нейронов, снижая тем самым секрецию ГнРГ и уровни гонадотропинов.]



© Fotografinne / Shutterstock.com

томии возрастал уровень ЛГ, а введение эстрогенов позволяло нормализовать его. В основной группе животных с разрушенными КNDу-нейронами после удаления яичников не регистрировали значимого повышения уровня ЛГ, при этом он был ниже независимо от назначения эстрогенов. Кроме того, после абляции КNDу-нейронов крысы поддерживали температуру тела не в пример лучше^{3,27}.

Интересно, что КNDу-нейроны соседствуют с другими структурами, отве-

приливов может быть объяснён следующим образом: повышение уровня эстрадиола в крови по механизму обратной связи тормозит в первую очередь гиперактивацию КNDу-нейронов, снижает зашкаливающую амплитуду пульсовой секреции ГнРГ и уровни гонадотропинов. Кроме того, прекращается передача гипервозбуждения соседним гипоталамическим структурам, ответственным за температурные и вазомоторные проявления.

ГонадоИНгибин ПРОТИВ

В 2000 году произошло ещё одно знаковое событие в области нейроэндокринологии — был открыт гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ)³⁷, синтез которого также происходит в гипоталамусе. Гонадоингибин тормозит синтез и высвобождение ЛГ и ФСГ за счёт «прямого сдерживания» гонадотрофов гипофиза, а также ингибирует пульсативную секрецию гонадолиберина в гипоталамусе, снижая активность и ГнРГ-нейронов, и киспептина^{38–40} (см. инфографику). Таким образом, уровень и пульсативный ритм секреции гонадолиберина, ФСГ, ЛГ зависят от периодичности воздействия гонадоингибина на гонадотрофы, ГнРГ-нейроны и структуры, синтезирующие киспептин⁴⁰.

При внутривенном введении ГНИГ мышам с удалёнными яичниками значительно снижались плазменные уровни ЛГ, а внутримозговое введение не влияло ни на средние уровни ЛГ, ни на частоту его пульсативной секреции⁴¹. В исследовании на культуре клеток применение ГНИГ никоим образом не влияло на базальную секрецию ЛГ, но ощутимо снизило ГнРГ-стимулированную секрецию этого гонадотропного гормона в среднем на 25%⁴². В ходе научных работ было замечено, что действие оказывает именно длительное применение ГНИГ, а единичные инъекции не влекут за собой никакого эффекта.

Результаты исследований показали, что деятельность самих нейронов, синтезирующих ГНИГ, подвержена влиянию внешних и внутренних факторов. К последним можно отнести, например, эндогенный мелатонин, образующийся в секретирующих клетках эпифиза — пинеалоцитах. В экспериментальных условиях применение мелатонина у птиц повышало экспрессию мРНК гонадоингибина и высвобождение самого ГНИГ в мозге⁴³. Мелатонин напрямую может воздействовать на ГНИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Высвобождение ГНИГ возрастает в периоды коротких световых дней, когда повышается ночная продукция мелатонина⁴⁴, и в природе это может быть главным механизмом, ограничивающим фертильность животных в зимнее время.

Фармакологическая находка

Дефицит эндогенного мелатонина приводит к нехватке гонадоингибина, который теряет контроль над распоясавшимися KNDy-нейронами — всё это запускает возникновение приливов. Решением проблемы могут стать фармакологические средства. В 2015 году в России был зарегистрирован препарат «Пинеамин». Действующие вещества этого средства — полипептиды эпифиза РРГ (polypeptides of pineal gland), восстанавливающие нормальную функциональную плотность пинеалоцитов и стимулирующие синтез эндогенного мелатонина.

После внутримышечного введения препарата полипептиды РРГ по ветвям средней и задней мозговых артерий, проходя через гематоэнцефалический барьер, проникают в пинеалоциты, где активируют синтез мелатонина и серотонина. Мелатонин в свою очередь усиливает активность ГнИГ-нейронов и синтез гонадоингибина, что способствует устранению гиперактивации KNDy-нейронов, ГнРГ-нейронов и расположенных рядом отделов срединного преоптического ядра. Соответственно, такое воздействие позволяет купировать вегетативные проявления климактерического синдрома, и это клинически доказано.

Эффективность «Пинеамина» изучена в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 женщин⁴⁵. Из числа пациенток были сформированы три группы: 60 женщин прошли два курса терапии «Пинеамином» (каждый курс по 10 дней), 30 пациенток — один курс, 30 получили плацебо⁴⁵. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение выраженности симптомов климактерия по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана у участниц, пролеченных «Пинеамином», в сравнении с группой плацебо (в среднем 18 и 22 балла соответственно). Инъекционная форма средства обладает пролонгированным действием, что позволяет повторять курсы всего 2–3 раза в год.

Статистически значимой разницы в частоте нежелательных явлений во всех трёх группах не выявлено; толщина эндометрия (по данным УЗИ) и состояние шейки матки не изменялись. Не было статистически достоверной разницы при измерениях уровней женских половых гормонов: эстрадиола, ФСГ, ЛГ, пролактина у женщин, получавших лечение «Пинеамином» и плацебо. Кроме того, при терапии «Пинеамином» сохранились нормальные значения биохимических показателей крови (глюкоза, креатинин, АЛТ, АСТ и билирубин) и маркеров гемокоагуляции (фибриноген, ПТИ, АЧТВ и МНО).



Вооружившись самыми современными знаниями, исследователи ищут и находят пути коррекции патогенетических механизмов распространённых и мучительных симптомов. И особенно радует тот факт, что сокращается время от научного открытия до его внедрения в медицинскую практику. Например, уже сегодня в арсенале врача есть препарат с инновационным механизмом действия, позволяющий купировать приливы жара при благоприятном профиле безопасности. **SP**

Библиографию см. на с. 148–151.



**ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО
СИНДРОМА С ИННОВАЦИОННЫМ
PPG¹ КЛАСС-ЭФФЕКТОМ
И ANTI-AGE ЭФФЕКТОМ**



- **ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ²**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ²**
- **ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА³**
- **КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ⁴**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пинеамин®. Регистрационное удостоверение ЛП-003202 от 16.09.2015. Торговое наименование Пинеамин®. Группировочное название полипептиды эпифиза (шишковидной железы) крупного рогатого скота. Лекарственная форма лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует элифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. В исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет положительного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза), гиперэстрогения. Нельзя применять у пациентов с эстрогензависимыми опухолями. Применение при беременности и в период грудного вскармливания препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1-2 мл 0,5% раствора прозина (новонина), воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3-6 месяцев. Побочное действие: редко инфеклят в месте внутримышечного введения препарата. Нечасты кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. В этих случаях необходима отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата Пинеамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска по рецепту.

1. Polypeptides of Pineal Gland - полипептиды эпифиза (пинеальной железы) 2. Препараты ВН с совет. Пинеамин® — новое в профилактике и терапии климактерического синдрома // Гинекология - 2016. - Т. 18. - №1. 3. РНИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер ЛП-003202 от 16.09.2015 г.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия
191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер. д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоналичный)
Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Дополнительная информация на сайте: www.klimax-lux.ru



На правах рекламы