

Эффективность использования низких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы)

Е.Н.Андреева, О.Р.Григорян, Ю.С.Абсатарова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме

Вазомоторные симптомы, в том числе приливы, являются наиболее распространенными симптомами менопаузы, требующими коррекции гормональной терапией (ГТ) эстрогенами и/или с прогестагенами. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз ГТ. В качестве ГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза используется 17β-эстрадиол в комбинации с дроспиреноном.

Целью данного обзора является метаанализ исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности низких доз эстрадиола и дроспиренона с целью лечения вазомоторных симптомов климактерического синдрома, а также оценки состояния эндометрия у женщин в постменопаузе.

В обзоре представлены данные крупнейших рандомизированных контролируемых исследований, в которых была проведена оценка минимально эффективной дозы комбинации эстрадиол/дроспиренон на безопасность эндометрия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от разных факторов.

Первое рандомизированное исследование показало, что для лечения приливов у женщин в постменопаузе комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг является минимально эффективной дозой. Эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола коррелировала с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияло на эффективность лечения.

Оценка рисков гиперплазии эндометрия и особенности кровотечения на фоне приема дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг в течение 12 мес не выявила гиперплазии или атонии эндометрия, что подтвердило безопасность приема дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг. Таким образом, минимально эффективной дозой для купирования приливов, не оказывая при этом значительного влияния на состояние эндометрия, является комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, которая купирует вазомоторные проявления климактерического синдрома, снижает частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая качество жизни пациенток.

Ключевые слова: менопауза, дроспиренон, 17β-эстрадиол, приливы, фармакокинетика, фармакодинамика, гиперплазия эндометрия.

The efficacy of 17β-estradiol and low dosed drospirenone use in postmenopausal women (literature review)

E.N.Andreeva, O.R.Grigoryan, Yu.S.Absatarova

Summary

Vasomotor symptoms, including hot flushes (HF), are the most common symptoms of menopause, requiring treatment with estrogen and/or progestogen. Recent international guidelines recognize the need to use the lowest effective dose of hormone replacement therapy. Drospirenone (DR) in combination with 17β-estradiol (E) is used as hormone therapy (HT) for relief the symptoms and prevention of postmenopausal osteoporosis.

The aim of this review is a meta-analysis of studies examining the efficacy and safety of low-dose DR and E for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women.

The review presents data of 2 large randomized controlled studies that evaluated the lowest effective dose combination DR/E, the safety of this dose for endometrium, identified features of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, depending on various factors.

In the first, a study of the lowest effective doses of DR/E for the treatment of HF in postmenopausal women was made. It led to the conclusion that the combination of DR 0,25 mg/E of 0,5 mg is the minimum effective dose. Efficacy of low doses of DR/E correlated with exposure DR and E in serum, while smoking had a negative impact on the Efficacy of treatment.

Another study assessed the risk of endometrial hyperplasia and bleeding pattern in patients receiving 0,25 mg DR/E of 0,5 mg for 12 months. At the end of the study no evaluable women in the DR/E2 group had an endometrial biopsy result of hyperplasia or worse, which endometrial confirmed the safety of receiving DR 0,25 mg/E of 0,5 mg.

Thus, the minimum effective dose for the relief of HF without causing any significant impact on the endometrium is DR of 0,25 mg/E of 0,5 mg. According to the results of the pharmacokinetic study a correlation between effectiveness of low dose DR/E with DR and E exposure levels was showed, and smoking reduces the effectiveness of hormonal therapy. This drug not only copes with moderate to severe hot flashes, but also reduces the incidence of symptoms of vulvovaginal atrophy, improving quality of life.

Key words: menopause, drospirenone, 17β-estradiol, hot flushes, pharmacokinetics, pharmacodynamics, endometrial hyperplasia.

Сведения об авторах

Андреева Елена Николаевна – д-р.мед. наук, проф., зав. отд-нием эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ

Григорян Ольга Рафаэлевна – д-р.мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ, E-mail: iceberg1995@mail.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна – аспирант отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ

Вазомоторные симптомы, в том числе приливы, являются наиболее распространенными симптомами менопаузы [1]. Примерно у 1/3 женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома требуются медицинское вмешательство и, как правило, лечение гормональной терапией (ГТ), содержащей только эстрогены или эстрогены в сочетании с прогестагенами [2]. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз ГТ в соответствии с целями лечения для каждой женщины [3–5]. Общество эндокринологов в 2010 г. провело анализ существующих данных с целью оценки преиму-

ществ и рисков ГТ для женщин в постменопаузе. Согласно проведенному анализу был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани. Кроме того, стандартные или низкие дозы гормональных препаратов, применяемые у здоровых женщин в постменопаузе, значительно не увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии.

Общезвестно, что дроспиренон в комбинации с 17β-эстрадиолом используется в качестве ГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза [6–8]. Фармакологический профиль дроспиренона

сходен с эндогенным прогестероном, кроме того, он обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами, что делает его лидером в программах антивозрастной терапии [9]. Комбинированный препарат дроспиренон/эстрадиол представлен в дозах – 0,5 мг/1 мг, 1 мг/1 мг и 2 мг/1 мг соответственно, его принимают внутрь, непрерывно, 1 раз в день.

Метаболизм экзогенного эстрадиола, назначаемого женщинам с симптомами климактерического синдрома, зависит от множества факторов, в том числе от массы тела, диеты, факторов окружающей среды, а также приема других лекарственных препаратов [10]. Так, курение оказывает разные эффекты вплоть до снижения синтеза эстрадиола и его сывороточного уровня путем повышения печеночного клиренса, уменьшает эффективность пероральной ГТ для лечения приливов и урогенитальных симптомов менопаузального синдрома.

В 2007–2008 гг. в США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование самых низких эффективных доз дроспиренона/эстрадиола для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Целью его стало выявление наименьшей эффективной дозы дроспиренона/эстрадиола для их нивелирования [11].

В исследование были включены женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес и более либо спонтанная аменорея с уровнем фолликулостимулирующего гормона в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес и более, либо пациентки после двусторонней овариэктомии с/без гистерэктомии в течение 6 нед и ранее после проведенного оперативного лечения. Женщины испытывали 7–8 приливов в день от умеренной до тяжелой степени или 50–60 приливов в неделю от умеренной до тяжелой степени проявлений климактерического синдрома, по крайней мере в течение 7 дней подряд за время исследования. Результаты маммографии, данные трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУ) у женщин с сохраненной маткой и биопсия эндометрия соответствовали референсным значениям.

Критерии исключения: использование любых гормональных препаратов (прогестагенов, эстрогенов или их комбинаций в любых формах, стероидных гормонов), антикоагулянтов, антибиотиков, противосудорожных препаратов и СУР3А4-ингибиторов и индукторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина или моноаминоксидазы, ралоксифена или тамоксифена в течение последних 8–24 нед.

На группы распределили 735 женщин в зависимости от получаемого препарата в соотношении 1:1:1:1 – дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг или плацебо. Женщинам было предложено ежедневно записывать частоту и тяжесть приливов в течение всего периода наблюдения в дневниках самоконтроля. Производилась оценка первичных показателей: еженедельная динамика частоты приливов от исходного уровня до текущего показателя до 4 и 12-й недели, а также средний недельный показатель частоты приливов до 4 и 12-й недели наблюдения. Шкала тяжести варьировала в пределах: 0 (нет симптомов), 1 (легкие симптомы; ощущение тепла без пота), 2 (умеренные симптомы; ощущение тепла с потом, возможно продолжить текущую деятельность), 3 (тяжелые симптомы; ощущение тепла с потоотделением, вызывающее прекращение текущей деятельности), в соответствии с рекомендациями по приему ГТ [12]. Также осуществлялся мониторинг вторичных показателей: изменение вагинального pH и индекса созревания влагалищного отделяемого; соотношение участников с вульвовагинальной атрофией и урогенитальными симптомами.

Среднюю ежедневную степень тяжести приливов рассчитывали по формуле:

$$[(2 \times \text{количество умеренных приливов}) + (3 \times \text{количество тяжелых приливов})] / \text{общее число приливов}$$

Средний недельный показатель частоты приливов рассчитывали путем вычисления средней величины ежедневной тяжести приливов.

Рис. 1. Медиана изменений (отклонение от исходного) показателя средней недельной частоты приливов.

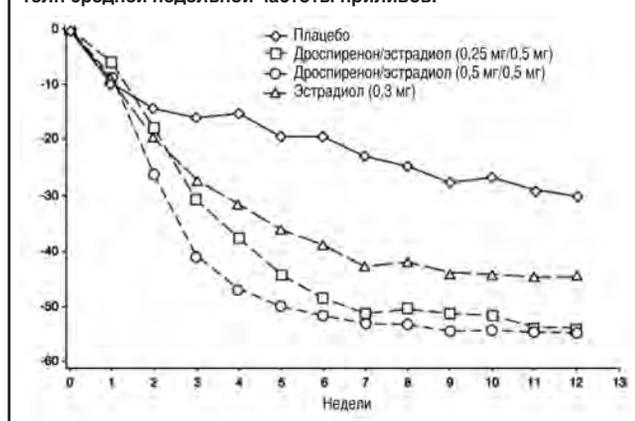
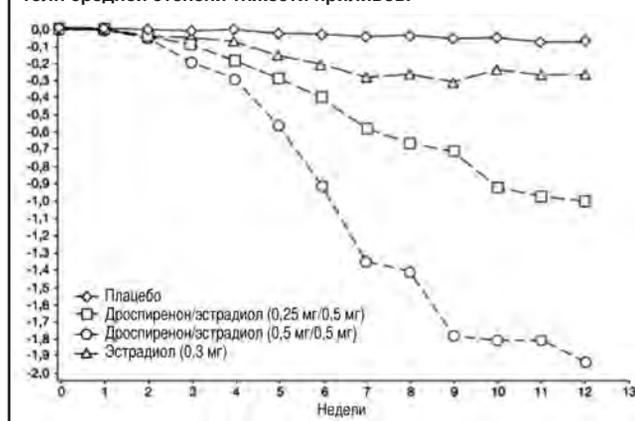


Рис. 2. Медиана изменений (отклонение от исходного) показателя средней степени тяжести приливов.



Помимо расчетных показателей проводили клинко-лабораторное обследование (общеклинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи), оценку толщины эндометрия (ультразвуковое исследование), иммуногистохимию (биопсию эндометрия), физикальный осмотр, тест по Папаниколау, выявление побочных эффектов лечения, вели запись степени кровопотери (у женщин с сохраненной маткой).

Средний возраст испытуемых составил 53,5 года. Время, прошедшее от момента последней менструации, составило в среднем 9,36 года. Пациентки с гистерэктомией составили 54,4%, овариэктомией – 34,4% (из них 77,1% с двусторонним удалением яичников). Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (20% участников), а также дислипидемия (13,5%). Частота встречаемости этих состояний была сопоставима во всех группах.

Полностью завершили исследование (12 нед) только 635 (86,4%) участниц. Оставшиеся 100 (13,6%) человек никогда не принимали или преждевременно прекратили прием назначенного препарата, что было связано с отказом от участия, неблагоприятными эффектами (НЭ) либо потерей контакта с пациентом.

Средняя недельная частота приливов у пациенток всех 4 групп была сопоставима и варьировала в пределах от 73,25 (группа эстрадиол 0,3 мг) до 74,64 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг). Средняя ежедневная степень тяжести приливов была схожей между группами: 2,52 (группа плацебо) – 2,58 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг). В группах пациентов, получающих препараты, зарегистрировано более значимое снижение средней недельной частоты приливов и средней ежедневной степени тяжести приливов по сравнению с группой плацебо на 4 и 12-й неделе исследования (рис. 1, 2).

Частота и тяжесть приливов значимо отличались в группе дроспиренона по сравнению с группой плацебо.

Таблица 1. Число пациенток ($\geq 1\%$), у которых были зарегистрированы НЭ на фоне лечения

Симптомы	Группа дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг (n=183)		Группа дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг (n=181)		Группа эстрадиол 0,3 мг (n=182)		Группа плацебо (n=180)		Всего (n=726)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль	6	3,3	2	1,1	7	3,8	5	2,8	20	2,8
Нагрубание молочных желез	5	2,7	12	6,6	1	0,5	0	0,0	18	2,6
Гиперплазия эндометрия	3	1,6	3	1,7	5	2,7	5	2,8	16	2,2
Повышение уровня липопротеидов низкой плотности	5	2,7	2	1,1	3	1,6	5	2,8	15	2,1
Тошнота	3	1,6	1	0,6	4	2,2	2	1,1	10	1,4
Боли в животе	5	2,7	1	0,6	3	1,6	0	0,0	9	1,2
Повышение уровня С-реактивного белка	4	2,2	2	1,1	1	0,5	2	1,1	9	1,2
Повышение уровня холестерина	2	1,1	2	1,1	2	1,1	2	1,1	8	1,1
Артериальная гипертензия	1	0,5	0	0,0	4	2,2	3	1,7	8	1,1
Увеличение массы тела	3	1,6	2	1,1	1	0,5	2	1,1	8	1,1
Вздутие живота	0	0,0	4	2,2	2	1,1	1	0,6	7	1,0
Повышение уровня триглицеридов	1	0,5	4	2,2	0	0,0	2	1,1	7	1,0
Повышение уровня γ -глутамилтрансферазы	2	1,1	2	1,1	0	0,0	3	1,7	7	1,0
Перепады настроения	2	1,1	4	2,2	0	0,0	1	0,6	7	1,0

Средние показатели частоты и тяжести приливов на 12-й неделе исследования значительно отличались в группе дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг по сравнению с группой дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, при этом в группе эстрадиол 0,3 мг они были намного меньше.

Снижение вагинального pH в конце исследования было более выражено во всех группах лечения по сравнению с плацебо: 0,63 (0,94), 0,63 (0,87), 0,66 (0,97) и 0,06 (0,7) для группы дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$).

Снижение процента парабазальных клеток и увеличение клеток поверхностного эпителия, подсчитанных с помощью индекса созревания влагалищного отделяемого, были намного значительней во всех группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,0028$). Только несколько женщин предъявляли жалобы на симптомы урогенитальной или вульвовагинальной атрофии помимо жалоб на приливы (статистический анализ данной группы не был проведен).

Всего 409 (56,3%) пациенток сообщили хотя бы об одном НЭ лечения в течение исследования (табл. 1). Из них 55,2% в группе дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг; 61,9% – дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг; 52,2% – эстрадиол 0,3 мг и 56,1% – плацебо. НЭ, расцененные как побочные эффекты препарата, были выявлены у 24,2% участниц (n=176), из них 23,5% в группе дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, 28,7% – дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, 22,5% – эстрадиол 0,3 мг и 22,2% – плацебо. Был зарегистрирован один случай сальпингита у пациентки, получающей дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг; у 3 пациенток из группы эстрадиол 0,3 мг были выявлены рак ротоглотки, рак легкого и ретенционная киста яичника с полипом эндометрия.

Прекратила участие в исследовании преждевременно из-за НЭ 21 (2,9%) пациентка, в том числе 4 (2,2%), 7 (3,9%), 6 (3,3%), а также 4 (2,2%) участника из групп дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг и в группе плацебо соответственно. Головная боль (n=4), боль в животе (n=3) и гипертензия (n=3) были наиболее частыми НЭ, ведущими к преждевременному прекращению исследования.

Показатели в анализах крови (общем и биохимическом) были в пределах референсных значений в начале исследования и на 12-й неделе во всех группах сопоставления, при этом не было никаких очевидных различий между группами. Показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и массы тела также были в пределах референсных значений во всех группах лечения без значимых различий между ними.

Из 332 женщин с интактной маткой 85 (25,6%) имели эпизод кровотечения/кровянистых выделений во время

лечения, в том числе 26 (29,2%), 31 (37,8%), 17 (20,5%) и 11 (14,1%) соответственно в группе дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг и группе плацебо. Биопсия эндометрия была выполнена у 329 (99,1%) из 332 женщин с интактной маткой во время скрининга и 285 (91,6%) из 311 женщин на 12-й неделе, в том числе у 70 (90,9%), 79 (92,9%), 68 (88,3%) и 68 (94,4%) женщин в группе дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг и в группе плацебо соответственно на 12-й неделе. Статистически значимое увеличение толщины эндометрия (от 3,35 до 4,18 мм) между показателями в начале исследования и на 12-й неделе по сравнению с группой плацебо наблюдалось только в группе эстрадиол 0,3 мг ($p = 0,035$). Среди 285 обследованных пациенток случаев аномальных показателей биопсии эндометрия (гиперплазия эндометрия или рак) на 12-й неделе наблюдения зарегистрировано не было. Тест по Папаниколу отличался от нормальных показателей только у 1 (0,5%) пациентки при скрининге (низкодифференцированный плоскоклеточный эпителий или атипичные клетки) и 24 (3,5%) участников на 12-й неделе, в том числе у 8 (4,6%), 2 (1,2%), 6 (3,5%) и 8 (4,8%) женщин в группе дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг и группе плацебо соответственно. Ни одного случая рака шейки матки зарегистрировано не было.

Таким образом, комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг является минимально эффективной дозой. Снижение pH влагалища и увеличение индекса созревания влагалищного отделяемого во всех группах женщин, получавших лечение, по сравнению с плацебо доказало благоприятный эффект при лечении симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая комплаентность у пациенток старшей возрастной группы.

Вторым немаловажным аспектом данного исследования было изучение фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) дроспиренона и эстрадиола, а также влияние таких факторов, как масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и курение. Также продемонстрирована взаимосвязь между воздействием эстрадиола и дроспиренона и эффективностью, измеренной на основании уменьшения числа приливов.

Образцы сыворотки крови с целью оценки уровня эстрадиола и дроспиренона собирались до начала терапии и на 4, 8 и 12-й неделе. Образцы были взяты перед первым приемом препарата в 0-й день; в любое время после приема препарата утром на 4 и 8-й неделе; непосредственно перед приемом препарата на 12-й неделе. На 8-й неделе образцы для исследования ФК были собраны с использованием схемы частого взятия проб для изучения профиля в течение 24 ч.

В протокол ФК/ФД для эстрадиола было включено 1516 концентраций сывороток от 383 участниц. Из них 257 получали эстрадиол 0,5 мг/сут и 126 – эстрадиол 0,3 мг/сут. У женщин хотя бы один показатель уровня эстрадиола должен был быть выше минимально определяемого, и концентрация базального уровня эстрадиола должна была быть ниже 20 нг/л. Исходную концентрацию эстрадиола 20 нг/л или выше не брали для анализа, так как рассматривали как атипичную для постменопаузы (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, n=10; дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, n=12; эстрадиол 0,3 мг, n=15; плацебо, n=12).

В протокол ФК/ФД для дроспиренона включили 736 концентраций сыворотки от 251 женщины: 127 участниц получали дроспиренон 0,25 мг/сут и 124 – дроспиренон 0,5 мг/сут. В данный набор были включены все женщины, у которых по крайней мере одна концентрация дроспиренона превышала минимально определяемую.

Для оценки ФК профиля женщин было получено одно измерение концентрации эстрадиола до первого приема препарата в 0-й день и на 4, 8, и 12-й неделе (эстрадиол и дроспиренон). Также было проведено дополнительное частое взятие проб в подгруппе в течение 24 ч на 8-й неделе, 9 и 5 профилей для оценки ФК эстрадиола и дроспиренона соответственно.

Равновесные концентрации эстрадиола были описаны с помощью однокамерной модели с элиминацией первого порядка и абсорбцией нулевого порядка, показавшей, что элиминация эстрадиола зависит от концентрации, в то время как абсорбция не зависит. Начальная концентрация эстрадиола увеличивалась с повышением ИМТ ($p < 0,001$), что подтверждается данными других исследователей [13]. Клиренс (CL/F) эстрадиола в равновесном состоянии составил 39%, что значительно выше у курильщиков, чем у некурящих (1,559 л/ч против 1,120 л/ч; $p < 0,001$). Влияние курения на CL/F эстрадиола можно объяснить сложным комплексом метаболических эффектов, среди которых индукция CYP1A1, который участвует в метаболизме эстрадиола [14, 15]. Другие показатели, такие как возраст, рост, масса тела, мышечная масса, площадь поверхности тела, жировая масса тела, раса, доза, лечение и употребление алкоголя, не оказывали значимого влияния, в дополнение к ИМТ и курению, на концентрацию эстрадиола.

ФК дроспиренона описывается линейной открытой двухкамерной моделью с элиминацией первого порядка из центральной камеры и замедленным поглощением первого порядка перорально назначаемой дозы. Индивидуальная вариабельность описана для CL/F дроспиренона. CL/F линейно растет с увеличением массы тела ($p < 0,001$), но это соотношение не сохранилось, когда были исключены 5% женщин с массой тела 110 кг или более. При этом не было найдено других показателей, оказывающих существенное влияние на ФК дроспиренона.

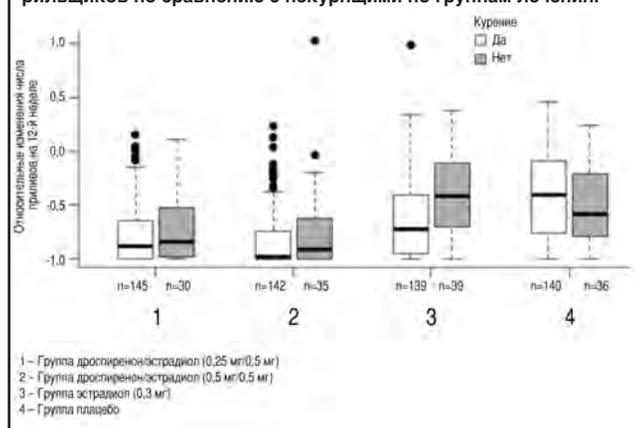
Обобщенная линейная модель с отрицательным биномиальным распределением была использована для моделирования изменений частоты приливов от исходного уровня до 12-й недели согласно площади под кривой зависимости концентрации от времени для эстрадиола и других факторов. Помимо ожидаемой сильной связи ($p = 0,02$) между экспозицией эстрадиола и относительным снижением частоты приливов умеренной и тяжелой степени был отмечен дополнительный фармакодинамический эффект курения на эффективность терапии ($p < 0,01$). Влияние курения на эффективность по группам в зависимости от дозы представлено на рис. 3.

Согласно представленным данным курение снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый механизм, который приводит к более низкому уровню эстрадиола в крови, что дополняет ранее сделанные выводы о влиянии курения на метаболизм эстрадиола [10].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола для уменьшения вазомоторных симптомов коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияет на эффективность лечения.

Второе крупное исследование посвящено оценке рисков гиперплазии эндометрия и особенностям кровотечения на

Рис. 3. Относительное изменение количества приливов у курильщиков по сравнению с некурящими по группам лечения.



фоне приема дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг в течение 12 мес. Целью работы было охарактеризовать изменения эндометрия и картину кровотечения во время непрерывной, длительной терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг в сравнении с терапией норэтистерона ацетатом (НЭТА) 0,5 мг/эстрадиолом 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу эстрадиола, в отличие от дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг) [16].

Критерии включения: женщины с интактной маткой в возрасте от 40 до 65 лет, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес и более либо спонтанная аменорея с уровнем фолликулостимулирующего гормона в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес и более, либо пациентки после двусторонней овариэктомии без гистерэктомии (6 нед после операции). Женщины должны были иметь показания для индукции гормональной менопаузальной терапии, подтвержденные исследователями, без признаков гиперплазии эндометрия или рака по данным скрининговой биопсии эндометрия.

Критерии исключения: использование вагинальных гормональных препаратов или эстрадиола в виде назальных спреев в течение 1 нед, трансдермальных форм эстрогенов или эстроген-гестагенов в течение 4 нед, оральных эстрогенов и/или прогестагенов или внутриматочной формы прогестагена в течение 8 нед до предоставления информированного согласия. Прогестагеновые имплантаты и инъекционные формы эстрогенов в течение 3 мес, таблетированные эстрогены или инъекционные формы прогестагенов в течение 6 мес также были запрещены. Наличие клинически значимого заболевания (в том числе противопоказания к ГТ) или отклонения лабораторных показателей были дополнительными критериями исключения. Был исключен дополнительный прием следующих препаратов: стероидные гормоны, антикоагулянты, противоэпилептические препараты, антибиотики, CYP3A4-ингибиторы и индукторы, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен или тамоксифен).

Первичным показателем эффективности терапии была доля женщин с гистологическим заключением биопсии эндометрия «гиперплазия или переход типической формы в атипическую» («гиперплазия или атипия») в любое время во время исследования или после 13 циклов лечения, которая оценивалась тремя независимыми патоморфологами. Возможные категории биопсии были основаны на стандартных гистологических критериях [17, 18]. Для распределения по основным категориям биопсии требовалось согласие в оценке по крайней мере двух из трех патоморфологов. Если заключения всех экспертов были различны, то выставлялся окончательный диагноз «гиперплазия или атипия». Если тканей эндометрия было недостаточно для диагностики, тогда заключение выставлялось на основании ТВУ, по данным которого толщина эндометрия менее 5 мм указывала на атрофию.

Вторичным показателем эффективности была частота аменореи (определяемая как отсутствие кровотечения или

Таблица 2. Гистологическая картина биопсии эндометрия в конце исследования по группам лечения

Заключение трех экспертов	Группа дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг (n=407, 100%)		Группа НЭТА 0,5 мг/эстрадиол 1,0 мг (n=131, 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Невозможно дать заключение				
Нет ткани	67	16,5	16	12,2
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ)	3	0,7	0	0,0
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ≥5 мм)	1	0,2	0	0,0
Нормальный эндометрий				
Атрофия				
• неактивный/атрофичный эндометрий	298	73,2	98	74,8
• недостаточно ткани для оценки (ТВУ≤5 мм)	27	6,6	7	5,3
Тип секреции				
• циклический	0	0,0	0	0,0
• прогестагенный	0	0,0	4	3,1
• менструальный	0	0,0	1	0,8
Пролиферация				
• слабо пролиферирующий	9	2,2	1	0,8
• активно пролиферирующий	0	0,0	3	2,3
• беспорядочно пролиферирующий	2	0,5	1	0,8
Гиперплазия или атипия	0	0,0	0	0,0

кровянистых выделений) в течение 1–3 и 10–12 мес лечения, согласно дневникам самоконтроля, заполняемым пациентами. Также оценивалась частота урогенитальных симптомов, симптомов вульвовагинальной атрофии, эмоциональных и физических симптомов с помощью анкеты женского здоровья [19].

Кроме того, собирались сведения обо всех НЭ на фоне лечения. Всем участницам выполнялись лабораторные тесты: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи. Дополнительно проводили мазок по Папаниколау, физикальный осмотр, оценку жизненно важных функций и профиля кровотока.

Всего 662 женщины были включены в протокол исследования: 490 – в группу дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг и 172 – в группу НЭТА 0,5 мг/эстрадиол 1,0 мг. Группы не отличались по демографическим и основным клиническим показателям. Средний возраст менопаузы составил 48,9 года, длительность менопаузы – в среднем 5 лет. Овариэктомия была проведена у 4,5% женщин (из них в 0,9% случаев – двусторонняя). Наиболее частыми сопутствующими состояниями были приливы – 16,3%, гипертензия – 14,4%, миома матки – 13,2%, гипотиреоз – 8,0% и бессонница – 7,0%. Дополнительные препараты в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной и нервной системы получали 64,6% женщин.

В общей сложности 522 (78,9%) женщины завершили 12-месячный курс исследуемого препарата, в том числе 394 (80,4%) в группе дроспиренон/эстрадиол и 128 (74,4%) в группе НЭТА/эстрадиол. Основными причинами преждевременного выбывания из протокола стали НЭ (n=57, 8,6%), отзыв согласия (n=29, 4,4%) и отклонения от протокола (n=18, 2,7%). Примечательно, что НЭ способствовали прекращению приема лекарства у 12,2% пациентов в группе НЭТА/эстрадиол против 7,3% в группе дроспиренон/эстрадиол. Кровотечение как основная причина отмены зарегистрировано в 1,0% случаев в группе дроспиренон/эстрадиол и 2,9% – в группе НЭТА/эстрадиол.

Данные биопсии эндометрия были доступны для оценки у 538 женщин (407 в группе дроспиренон/эстрадиол и 131 – в группе НЭТА/эстрадиол) в конце исследования (табл. 2). Основными причинами недостающих оценок биопсии были отказ пациента и продолжительность лечения менее 3 мес.

По результатам исследования ни у одной пациентки в группе дроспиренон/эстрадиол не было зарегистрировано гистологического заключения «гиперплазия или атипия».

Соотношение женщин с урогенитальными симптомами было схожим в обеих группах лечения на начальном этапе. Общие урогенитальные симптомы в начале исследования

(т.е. более чем у 20% пациентов в любой группе) включали частое мочеиспускание (36,6% в группе дроспиренон/эстрадиол; 35,7% в группе НЭТА/эстрадиол) и непроизвольное мочеиспускание (30,3 и 33,3% соответственно). Среди женщин, которые жаловались на частое мочеиспускание в начале исследования, около 56% отметили купирование этого симптома в обеих группах к концу исследования. Аналогично среди женщин, жаловавшихся на непроизвольное мочеиспускание в начале исследования, более 50% перестали отмечать данное явление в обеих группах к концу исследования.

Доля женщин, которые имели сухость влагалища, сократилась с 64% в начале исследования до 37% в конце исследования в обеих группах, а доля женщин с вульвовагинальной атрофией – с 27 до 13%. Частота диспареунии снизилась с 40,3 до 18,2% в группе дроспиренон/эстрадиол и с 36,8 до 16,0% в группе НЭТА/эстрадиол.

НЭ были зарегистрированы у 386 (58,4%) женщин во время исследования, в том числе 279 (57,1%) – группы дроспиренон/эстрадиол и 107 (62,2%) – группы НЭТА/эстрадиол. НЭ, расцененные как побочные эффекты лечения, были зарегистрированы у 90 (18,4%) и 44 (25,6%) женщин групп дроспиренон/эстрадиол и НЭТА/эстрадиол соответственно. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 1 пациентки, получавшей дроспиренон/эстрадиол (острый панкреатит), и 1 – в группе НЭТА/эстрадиол (тромбоз сосудов сетчатки).

Наиболее частыми побочными эффектами в группе дроспиренон/эстрадиол были головная боль у 32 (6,5%) пациенток, боль в груди и грипп – 21 (4,3%). В группе НЭТА/эстрадиол наиболее частыми побочными эффектами были боль в груди у 10 (5,8%), постменопаузальное кровотечение – 9 (5,2%) пациенток, дисплазия шейки матки и головная боль – в 7 случаях (4,1%); табл. 3.

Преждевременно выбыли из исследования из-за НЭ 67 (10,1%) пациенток, в том числе 41 (8,4%) в группе дроспиренон/эстрадиол и 26 (15,1%) в группе НЭТА/эстрадиол. Наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия, в группе дроспиренон/эстрадиол стали постменопаузальные кровотечения – 1,0%, головная боль – 0,8%, боли в животе – 0,6% и увеличение массы тела – 0,6%.

В группе НЭТА/эстрадиол наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия в исследовании, были постменопаузальные кровотечения – 3,5%, головная боль – 1,7% и нагрубание молочных желез – 1,7%. Побочные эффекты, связанные с лечением, которые не позволили продолжить исследование, были зарегистрированы у 24 (4,9%) пациенток в группе дроспиренон/эстрадиол и 17 (9,9%) – в группе НЭТА/эстрадиол.

Сердечные заболевания были зарегистрированы у 3 (0,6%) женщин в группе дроспиренон/эстрадиол и 1 (0,6%) – в группе НЭТА/эстрадиол; сосудистые заболевания – 29 (5,9%) и 13 (7,6%) женщин в этих группах соответственно. Сердечные или сосудистые заболевания, ведущие к прекращению участия, были представлены транзиторной ишемической атакой в 1 (0,2%), приливами – 1 (0,2%) и артериальной гипертензией – 1 (0,2%) случае в группе дроспиренон/эстрадиол; приливами – 1 (0,6%), гипертензией – 2 (1,2%) и тромбозом – 2 (1,2%) случаях в группе НЭТА/эстрадиол. Ни одно из этих нежелательных явлений не было расценено как побочный эффект лечения в группе дроспиренон/эстрадиол по сравнению с группой НЭТА/эстрадиол в случае артериальной гипертензии и тромбоза.

По 1 случаю рака толстой кишки, рака легких и лимфомы было зарегистрировано в группе дроспиренон/эстрадиол, однако связи с исследуемым препаратом выявлено не было. Один случай рака молочной железы в группе НЭТА/эстрадиол также считается не связанным с исследуемым препаратом.

Лабораторные показатели были в пределах нормальных значений во время скрининга и в конце исследования в обеих группах. Всего у 26 (4,2%) пациенток были выявлены отклонения от нормальных показателей в конце исследования, в том числе у 19 (4,2%) – в группе дроспиренон/эстрадиол и 7 (4,5%) – в группе НЭТА/эстрадиол. Показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, масса тела и ИМТ) не отличались в обеих группах во время каждого визита участника. Средние значения артериального давления во время исследования были стабильными в обеих группах.

Средняя толщина эндометрия в начале исследования была 2,810 мм (диапазон 0,40–13,00 мм) в группе дроспиренон/эстрадиол и 3,094 мм (диапазон 0,25–19,80 мм) в группе НЭТА/эстрадиол. При ТВУ-измерении во время скрининга и в конце исследования среднее изменение толщины эндометрия составило 0,019 мм (диапазон -8,20–14,20 мм) в группе дроспиренон/эстрадиол и -0,241 мм (диапазон -15,80–5,40 мм) в группе НЭТА/эстрадиол. По данным ТВУ отклонения от нормальных показателей были зарегистрированы у 52 (11,6%) женщин в группе дроспиренон/эстрадиол и 20 (13,2%) – в группе НЭТА/эстрадиол. Полученные результаты были клинически значимыми у 5 (9,6%) из 52 женщин в группе дроспиренон/эстрадиол и 2 (10,0%) из 20 женщин в группе НЭТА/эстрадиол в конце исследования, среди которых были увеличение толщины эндометрия, полипоз эндометрия и миома матки. Данные мазка по Папаниколау были расценены как отклоняющиеся от нормальных в конце исследования в 10 (2,1%) случаях в группе дроспиренон/эстрадиол и 7 (4,2%) – в группе НЭТА/эстрадиол.

Частота аменореи была выше в группе дроспиренон/эстрадиол, чем в группе НЭТА/эстрадиол во время 90-дневного 1-го периода (69,0% против 56,0%), и сопоставима в обеих группах в течение 90-дневного 4-го периода (79,7% против 82,5% соответственно). Соотношение женщин с аменореей, разделенной на 28-дневные циклы, приведено на рис. 4.

Таким образом, данное 12-месячное двойное слепое рандомизированное с использованием активного препарата в качестве контроля исследование впервые дало возможность оценить и подтвердить безопасность для эндометрия, а также позволило охарактеризовать профиль кровотечения на фоне приема комбинации низких доз дроспиренона (0,25 мг) и эстрадиола (0,5 мг) у женщин с интактной маткой в постменопаузе.

Метаанализ данных рандомизированного контролируемого исследования выявил, что самыми низкими эффективными дозами комбинированной ГТ в постменопаузе являются дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг. Данная терапия позволяет успешно купировать вазомоторные симптомы, не оказывая при этом значительного влияния на состояние эндометрия. По данным рандомизированного контролируемого исследования на фоне терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг фиксируются чрезвы-

Таблица 3. Женщины, у которых были зарегистрированы побочные эффекты

Побочные эффекты	Дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг (n=489)		НЭТА 0,5 мг/эстрадиол 1,0 мг (n=172)	
	абс.	%	абс.	%
Всего	90	18,4	44	25,6
Боль в груди	17	3,5	8	4,7
Постменопаузальное кровотечение	14	2,9	9	5,2
Головная боль	12	2,5	4	2,3
Нагрубание молочных желез	9	1,8	4	2,3
Увеличение массы тела	8	1,6	2	1,2
Миома матки	6	1,2	2	1,2
Приливы	5	1,0	2	1,2
Боли в животе	3	0,6	2	1,2
Тошнота	3	0,6	2	1,2
Вульвовагинальная грибковая инфекция	2	0,4	2	1,2
Боль в нижних отделах живота	0	0,0	3	1,7

чажно низкие риски развития гиперплазии или атипичии эндометрия, в то время как количество эпизодов кровотечения или кровянистых выделений уменьшается по мере продолжающегося приема препарата. При назначении ГТ следует учитывать такие сопутствующие состояния, как ожирение и курение. По результатам изучения ФК и ФД было выявлено, что эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке крови, а такой серьезный фактор, как курение, снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый механизм, который приводит к более низкому уровню эстрадиола в крови.

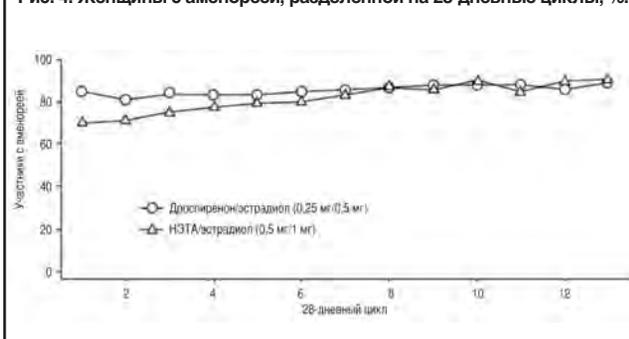
Прием дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг способствует предотвращению развития сердечно-сосудистой патологии и остеопороза, что является наиболее важным в плане антивозрастной профилактики. Комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг эффективно купирует умеренные и тяжелые вазомоторные проявления климактерического синдрома, позволяет снизить частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, значимо повышая compliance и качество жизни пациенток.

Авторы подтверждают, что конфликта интересов нет. Статья создана при поддержке фирмы Bayer AG, Германия.

Литература

1. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF et al. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851–61.
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002978.
3. Sturdee DW, Pines A. International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.
4. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
5. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1–66.
6. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegb M et al. Long-term safety of drosiprenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–27.
7. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drosiprenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189–96.
8. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drosiprenone used in a continuous combination with 17A-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103–11.
9. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drosiprenone. *Climacteric* 2005; 8: 4–12.

Рис. 4. Женщины с аменореей, разделенной на 28-дневные циклы, %.



10. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45–54.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drosiprenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21.
12. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf>
13. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas* 2010; 66: 33–8.
14. Anttila S, Hakola J, Tuominen P et al. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. *Cancer Res* 2003; 63: 8623–8.
15. Kisselev P, Schunck WH, Roots I, Schwarz D. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17A-estradiol and estrone. *Cancer Res* 2005; 65: 2972–8.
16. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0,25 mg drosiprenone/0,5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 490–8.
17. Gerlinger C, Gude K, Alincic-Kunz S, Schaeffers M. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric* 2012; 15: 52–8.
18. Kurman RJ, Ellenson HL, Ronnett BM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edn. New York: Springer, 2011.
19. Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health* 1992; 7: 45–54.

— * —