

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛ/ДРОСПИРЕНОН ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

## У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Цель работы:** исследование эффективности и безопасности назначения комбинации 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома и риском развития метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты двухлетнего лечения климактерического синдрома препаратом 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон у 21 пациентки в постменопаузе.

**Результаты.** В результате двухлетнего приема препарата 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон у пациенток с риском развития метаболического синдрома отмечалось достоверное снижение индекса Куппермана, а также улучшение состояния кожи и слизистых оболочек. Не было выявлено отрицательного влияния препарата на показатели липидного обмена и параметры гемостаза, уровень артериального давления, рост миоматозных узлов и толщины эндометрия.

**Выводы.** Комбинация 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон является эффективной и безопасной в терапии климактерических нарушений и может являться препаратом выбора у пациенток с риском развития метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон, постменопауза, метаболический синдром.

N.V. SELEDTSOVA, PhD in medicine, T.V. OVSYANNIKOVA, MD

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Department of RAS, Personalized Medicine Center LLC, Novosibirsk

**EFFECTIVENESS AND SAFETY OF 17 $\beta$ -ESTRADIOL/DROSPIRENON ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**Objective:** study of effectiveness and safety of indication of a combination 17 $\beta$ -estradiol/drospirenon in patients with various manifestations of the climacteric syndrome and risk of the metabolic syndrome development.

**Materials and methods.** Results of two-year therapy of climacteric syndrome by 17 $\beta$ -estradiol/drospirenon drug in 21 patient in post-menopause.

**Results.** As a result of two-year administration of the 17 $\beta$ -estradiol/drospirenon drug in patients with a risk of metabolic syndrome development a significant reduction of Kuppermann index was observed as well as improvement of the skin and mucous tunic state. No negative effect of the drug on lipid exchange values and homeostasis parameters, arterial pressure value, growth of myomatous nodules and thickness of endometrium.

**Conclusions.** A combination of 17 $\beta$ -estradiol/drospirenon is effective and safe in therapy of climacteric disturbances and might be a drug of choice for patients with a risk of metabolic syndrome development.

**Keywords.** 17 $\beta$ -estradiol/drospirenon, post-menopause, metabolic syndrome.

**В** настоящее время перед медицинским сообществом остро стоит проблема сохранения активности и работоспособности женщин в постменопаузе. Актуальность данной темы обусловлена увеличением продолжительности жизни женщин и изменением их социального статуса. По данным Росстата за 2014 г., средняя продолжительность жизни женщин в России – 77,2 года. С наступлением менопаузы отмечается снижение выработки эстрогенов, что может сопровождаться психоэмоциональными, вегетососудистыми нарушениями, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, развитием метаболического синдрома (МС), увеличением частоты остеопороза [1, 2].

Патогенетической терапией менопаузальных симптомов является индивидуально подобранная заместительная гормональная терапия. Поскольку у большинства женщин в постменопаузе имеет место та или иная экстрагенитальная патология, среди которой лидирует МС с инсулинорезистентностью, нарушением липидного обмена, наличием артериальной гипертензии, особый интерес представляет комбинация 17 $\beta$ -эстрадиол/дроспиренон. Данный препарат содержит эстроген эстрадиол, который идентичен естественному 17 $\beta$ -эстрадиолу, и производное спиронолактона дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием. В докли-

нических исследованиях было показано, что фармакологический профиль дроспиренона наиболее приближен к натуральному прогестерону [3]. Антиминералокортикоидные свойства дроспиренона способствуют выведению натрия из организма и предотвращают задержку воды. Подобно прогестерону дроспиренон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и альдостерона и низким сродством к рецепторам андрогенов. Он не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами [4, 5].

**В настоящее время перед медицинским сообществом остро стоит проблема сохранения активности и работоспособности женщин в постменопаузе. Актуальность данной темы обусловлена увеличением продолжительности жизни женщин и изменением их социального статуса**

В настоящее время противозачаточные препараты с дроспиреноном хорошо зарекомендовали себя для лечения предменструального синдрома. Например, положительный эффект дроспиренона показан в отношении таких психоэмоциональных симптомов, как раздражительность, нарушение пищевого поведения, депрессия, плаксивость, агрессивность, и таких соматических симптомов, как мастодиния, отеки, головные боли [6]. Таким образом, помимо положительных эффектов, ассоциированных с эстрогенами, комбинация 17β-эстрадиол/дроспиренон за счет дроспиренона может иметь терапевтический потенциал как для лечения психоэмоциональных и вегетативных расстройств, так и с целью профилактики МС в постменопаузе. Целью настоящей работы явился анализ эффективности и безопасности назначения комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома и риском развития МС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе проанализированы результаты двухлетнего лечения климактерического синдрома препаратом 17β-эстрадиол/дроспиренон у 21 пациентки в постменопаузе. Возраст пациенток на момент назначения терапии варьировал от 44 до 56 лет и в среднем составил  $51,9 \pm 3,9$  лет. Продолжительность менопаузы до лечения составила от 1 до 5 лет, в среднем  $2,4 \pm 0,7$  лет. Показанием для назначения менопаузальной гормональной терапии явились вазомоторные симптомы с изменением настроения (18/21 – 86%), нарушением сна (19/21 – 90%), симптомы уrogenитальной атрофии (15/21 – 71,4%), сексуальная дисфункция (13/21 – 62%), артралгии и мышечные боли (7/21 – 33,3%), преждевременная и ранняя менопауза (7/21 – 33,3%). Все пациентки отмечали низкое качество жизни, связанное с климактерием. Тяжесть симптомов менопаузы оценивали с помощью менопаузального индекса Куппермана.

До начала терапии обследование включало в себя консультацию гинеколога с оценкой индивидуального и семейного анамнеза. Проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, маммографию, оценку мазка на онкоцитологию, определение сахара в крови, липидного спектра крови, функции печени, показателей гемостазиограммы и гормонального профиля – фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, гормоны щитовидной железы, пролактин, общий тестостерон, глобулин-связывающий половой гормон, электрокардиограмму. По показаниям назначали молекулярно-генетическое тестирование на наличие тромбогенных мутаций и направляли пациенток на консультации смежных специалистов. У 66% пациенток была также проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА). У обследованной группы женщин до включения в исследование показатели Т-критерия по данным ДЭРА в 23,8% составили от -1 до -2,5 стандартных отклонений, что соответствовало остеопении, у остальных пациенток показатели варьировали в рамках диапазона нормативных значений. По результатам обследования у 9 пациенток (43%) была диагностирована артериальная гипертензия, у 11 (52%) – миома матки небольших размеров, указания на эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе. У 1 пациентки выявился сахарный диабет 2-го типа, у 7 (33,3%) – наличие инсулинорезистентности, в 14 случаях (67%) регистрировалось ожирение 1–2 степени, у одной пациентки была подтверждена врожденная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Варикозная болезнь вен определялась у 12 из 21 пациентки. У 15 женщин (71,4%) регистрировалась дислипидемия. У 4 пациенток имел место гирсутизм при нормальном уровне свободного тестостерона. Таким образом, обследованных пациенток можно рассматривать как группу высокого риска по развитию МС.

Все пациентки получали в непрерывном режиме комбинацию 17β-эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг по 1 таблетке ежедневно. Результаты исследования приведены на основе ретроспективного анализа опросников, заполненных пациентками.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены результаты исследования, отражающие эффективность приема эстрадиола 1 мг/дроспиренона 2 мг в течение 2 лет.

**Таблица. Эффективность терапии климактерического синдрома комбинацией 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток с риском развития МС**

Параметр	До начала терапии	Через 2 года терапии
Индекс Куппермана, баллы	$31,0 \pm 2,4$	$8,1 \pm 1,7^*$
Симптомы уrogenитальной атрофии по 10-балльной шкале, баллы	$7,3 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2^*$

Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm S.E.$  \* $P_0 < 0,01$  – достоверность различий в сопряженных парах по сравнению с показателями до начала терапии

Индекс Куппермана снизился с  $31,0 \pm 2,4$  балла (до начала приема) до  $8,1 \pm 1,7$  балла. При этом наибольший эффект пациентки отмечали в отношении вазомоторных симптомов, уменьшения головных болей, мышечных и суставных болей, нервозности. В меньшей степени положительное влияние препарата отражалось на качестве сна. По данным ведущих зарубежных специалистов по вопросам менопаузы, назначение данной комбинации гормонов в плацебо-контролируемом исследовании также достоверно снижало количество приливов, уровень депрессии (31,4 против 14,3%) и нервного напряжения (42,9 против 17,1%) [7].

Отдельно анализировали состояние кожи и слизистых оболочек, при этом по 10-балльной шкале оценивали следующие параметры: недержание мочи, сухость и раздражение слизистой оболочки влагалища, болезненность при половом сношении, состояние кожи. Жалобы на различную степень выраженности вышеперечисленных симптомов дефицита эстрогенов до начала лечения имели все пациентки, при этом средняя оценка, по данным опросника, составила  $7,3 \pm 0,3$  балла, через 2 года после лечения  $3,5 \pm 0,2$  балла (табл.). В свою очередь, B.S. Lee et al. отмечают уменьшение сухости во влагалище у пациенток с 42,9 до 2,9% на фоне терапии [7]. В том числе встречаются данные и об улучшении сексуальной функции на фоне лечения [8].

Известно, что эстрадиол предупреждает потерю костной массы, что обусловлено подавлением функции остеокластов. В то же время оценка динамики показателей денситометрии у пациенток не выявило достоверных изменений по сравнению с таковыми до начала приема препарата. Однако не произошло и отрицательных изменений со стороны плотности костной ткани как у пациенток с остеопенией, так и у пациенток с нормальными исходными показателями. В то же время исследования, проведенные в Китае, показали, что уже через 6 мес. гормональной терапии плотность костной ткани значительно увеличивается [9].

***Интересное сравнительное исследование опубликовано группой авторов, показавших снижение уровня тестостерона, триглицеридов и массы тела на фоне приема препаратов для менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в отличие от дидрогестерона***

Оценка показателей артериального давления (АД) у обследуемых пациенток показала тенденцию к снижению АД через 2 года лечения, однако различия были не достоверны. Снижение и систолического, и диастолического АД регистрировали у 10 из 21 женщины с исходной артериальной гипертензией на 10–15 мм рт. ст., однако у 3 пациенток АД возросло на 10–20 мм рт. ст., у 1 пациентки за 2 года приема было зарегистрировано 2 гипертонических криза. В литературе описано снижение повышенного АД у женщин с мягкой гипертензией [8, 10, 11], однако гипотензивного действия не было выявлено у исходно нормотоников [8].

Оценка динамики веса не показала достоверных различий в группе до и через 2 года от начала приема препарата. Наши результаты сочетаются с данными R. Schürmann et al., которые также не получили изменений в массе тела на фоне лечения комбинацией 17β-эстрадиол/дроспиренон [12]. В то же время подавляющее большинство авторов описывают небольшое снижение массы тела [8, 10, 13].

Анализ липидного обмена через 2 года терапии показал достоверное снижение уровня холестерина с  $7,4 \pm 1,7$  до  $6,3 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в то время как соотношение липидных фракций не менялось. И действительно, по данным мультицентрового рандомизированного исследования 17β-эстрадиол/дроспиренон значительно снижают уровень общего холестерина [16]. Интересное сравнительное исследование опубликовано группой авторов, показавших снижение уровня тестостерона, триглицеридов и массы тела на фоне приема препаратов для менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в отличие от дидрогестерона. Кроме того, они выявили снижение уровня гена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в плазме крови и тенденцию к снижению уровней интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) [15]. Известно, что PAI-1 является маркером субклинического воспаления и, наряду с С-реактивным белком и IL-6, ассоциируется с инсулинорезистентностью и гипертензией [16]. Приведенные данные, наряду с результатами аналогичных исследований [17, 18], могут свидетельствовать в пользу снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с МС в постменопаузе на фоне приема 17β-эстрадиол/дроспиренон.

Оценка негативных симптомов на фоне терапии показала, что симптомов передозировки, таких как тошнота, рвота, кровотечение из влагалища выявлено не было. У 3 пациенток отмечалась умеренная болезненность молочных желез, у 1 пациентки появились периодические боли внизу живота, у 1 пациентки крапивница в первый месяц приема препарата, симптомы которой прекратились при приеме антигистаминных препаратов.

Мы также оценивали влияние приема препарата на показатели гемостаза. В результате достоверных изменений показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димеров, фибриногена на фоне приема препарата в течение 2 лет получено не было. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, полученными группой зарубежных исследователей, оценивших параметры гемостаза через 16 нед. от начала приема препарата [12].

Отдельно оценивали переносимость препарата у пациентов, у которых препарат по инструкции назначается с осторожностью. В результате не было выявлено ухудшения функции печени у пациентки с синдромом Жильбера, роста миоматозных узлов и увеличения толщины эндометрия. Данные литературы также свидетельствуют в пользу безопасности применения комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон в отношении эндометрия [7].

Более того, иммуногистохимический анализ, проведенный через 6 мес. от начала приема, показал положительное действие дроспиренона на эндометрий, обусловленное его проапоптотическим действием, о чем свидетельствовало увеличение экспрессии в эндометрии проапоптотического маркера Bcl-2 [19].

**По последним данным литературы, в результате исследования, в которое вошли 832 пациентки с климактерическими проявлениями средней и тяжелой степени с основной жалобой на приливы жара, было показано, что эстрадиол в дозе 0,5 мг в сочетании с дроспиреноном оказывает терапевтическое действие**

Таким образом, как данные литературы, так и результаты собственного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности приема комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток в ранней постменопаузе. Однако в ряде случаев симптомы менопаузы могут наблюдаться более 10 лет, в то время как в более

позднем возрасте возрастают риски, связанные с побочным действием препарата. В этом свете особый интерес представляет появившаяся недавно комбинация эстрадиол/дроспиренон с дозой эстрогена 0,5 мг. По последним данным литературы, в результате исследования, в которое вошли 832 пациентки с климактерическими проявлениями средней и тяжелой степени с основной жалобой на приливы жара, было показано, что эстрадиол в дозе 0,5 мг в сочетании с дроспиреноном оказывает терапевтическое действие [20]. Кроме того, было отмечено уменьшение урогенитальных жалоб на фоне приема препарата [21]. Пациенты отмечают увеличение качества жизни и удовлетворенность результатами лечения [21]. В то же время по сравнению с использованием дозы эстрадиола 1 мг эффект наступает более медленно [22].

В заключение следует отметить, что комбинация эстрадиол/дроспиренон является эффективной и безопасной к применению у пациенток с риском развития МС. При этом появление новой комбинации эстрадиол/дроспиренон со сниженным содержанием гормонов открывает новые перспективы терапии у пациенток с сопутствующей соматической патологией.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Е.Ю., Юренина С.В., Митрохина Т.В., Воеводина И.В., Моисеенко С.В., Сапунова Д.А., Кузнецов С.Ю. Развитие атеросклероза и остеопороза у женщин. *Проблемы женского здоровья*, 2010, 3: 51-55.
2. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2004, 10(2): 69-76.
3. Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric*, 2007, 10(Suppl 1): 11-18.
4. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*, 2006, 55: 297-307.
5. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *AJH*, 2005, 18: 797-804.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Летуновская А.Б., Набиева К.Р. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81-85.
7. Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*, 2007, 57(4): 361-369.
8. Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, Egan GF, Davis SR. Continuous combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause*, 2013, 20(10): 1020-6. doi: 10.1097/GME.0b013e318287474f.
9. Li M, Wang A, Hu L, Song Z, Zhao Y, Sun Y, Yan L, Li X. Effects of estradiol-drospirenone on menopausal symptoms, lipids and bone turnover in Chinese women. *Climacteric*, 2015, 18(2): 214-8. doi: 10.3109/13697137.2014.978753.
10. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*, 2007, 10(Suppl 1): 3-10.
11. Чижова Г.В., Цветкова Т.П. Клинические аспекты применения препарата Анжелик у женщин с тяжелым климактерическим синдромом в постменопаузе. *Клиническая геронтология*, 2010, 1-2: 64-68.
12. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone 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(2): 189-196.
13. Paoletti AM, Gagnacci A, Di Carlo C, Orrù MM, Neri M, D'Alterio MN, Melis GB. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with noretisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 384-7. doi:10.3109/09513590.2014.1003294.
14. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 16(6): 716-727.
15. Rizzo MR, Leo S, Francis PD, Colacurci N, Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*, 2014, 36: 265-274.
16. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2404-2411.
17. Kaygusuz İ, Simavli SA, Eser A, Inegöl Gümüş İ, Yüksel S, Iltemir Duvan ZC, Kafalı H. Effects of oral hormone replacement therapy on mean platelet volume in postmenopausal women. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(6): 980-4.
18. De Francis P, Mainini G, Labriola D, Leo S, Santangelo F, Luisi A, Russo C, Cerreto FV, Ambrosio D, Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013, 40(2): 233-5.
19. Lima SM, Reis BF, Yamada SS, Postigo S, Grande RM, Botogowski SR, Campaner AB, Hueb CK, Galvão MA. Effects of drospirenone/estradiol on steroid receptors and Bcl-2 in the postmenopausal endometrium. *Climacteric*, 2011, 14(5): 551-7.
20. Gerlinger C, Gude K, Schmelter T, Schaeffers M, Endrikat J. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flashes. *Climacteric*, 2015, 18(4): 512-7. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
21. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(Issue 3): 227-235.
22. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber II, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(5): 726-31.