

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ ДРОСПИРЕНОНА

И 17 β -ЭСТРАДИОЛА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ. МЕТААНАЛИЗ

Вазомоторные симптомы, в т. ч. приливы (П), являются наиболее распространенными симптомами менопаузы, требующими коррекции гормональной терапией эстрогенами и/или с прогестагенами. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии. 17 β -эстрадиол (E2) в комбинации с Дроспиреноном (ДРСП) используется в качестве гормональной терапии (ГТ) для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза.

Целью данного обзора является метаанализ исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности низких доз E2 и ДРСП для 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 влияния минимально эффективной дозы комбинации E2/ДРСП на безопасность эндометрия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от различных факторов. Первое рандомизированное исследование показало, что для лечения П у женщин в постменопаузе комбинация ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг является минимально эффективной дозой. Эффективность низких доз ДРСП/E2 коррелировала с экспозицией E2 и ДРСП в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияло на эффективность лечения.

Оценка рисков гиперплазии эндометрия и особенностей кровотечения на фоне приема ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг в течение 12 мес. не выявила гиперплазии или атипии эндометрия, что подтвердило профиль безопасности комбинации ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг. Таким образом, минимально эффективной дозой для купирования П, не оказывающей при этом значительного влияния на состояние эндометрия, является ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг. ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг купирует вазомоторные проявления климактерического синдрома, также способствует снижению частоты и выраженности симптомов генитоуринарного синдрома, что, следовательно, повышает качество жизни пациенток.

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

MO.R. GRIGORYAN, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia

EFFICACY AND SAFETY OF ULTRALOW DOSES OF DROSPIRENONE AND 17 β -ESTRADIOL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN META-ANALYSIS

Vasomotor symptoms, including hot flashes (HF), are the most common symptoms of the menopause, which require the hormone replacement therapy with estrogens and/or progestogens. Recent international clinical guidelines recognize the need to use the lowest effective doses of hormone therapy. Drospirenone (DRSP) in combination with 17 β -Estradiol (E) is used as hormone therapy (HT) to relieve the postmenopausal symptoms and prevent osteoporosis. The objective of this review is to perform a meta-analysis of the studies evaluating the efficacy and safety of low-dose E2 and DRSP for the treatment of vasomotor symptoms of menopausal syndrome, as well as assessing the state of the endometrium in postmenopausal women. The review presents data from the largest randomized controlled trials that evaluated the lowest effective dose of the E2/DRSP combination, the safety of this dose for endometrium, identified features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics, depending on various factors. The first randomized trial showed that 0.25 mg/E2 DRSP 0.5 mg combination is the lowest effective dose for the relief of HF in postmenopausal women. The efficacy of low doses of DRSP/E2 correlated with E2 and DRSP exposure in serum, while smoking adversely affected the effectiveness of treatment. Evaluation of the risk of endometrial hyperplasia and bleeding peculiarities on the background of DRSP reception 0.25 mg/E2 0.5 mg for 12 months did not reveal hyperplasia or atypia of the endometrium, which confirmed the safety profile of the DRSP 0.25 mg/E2 0.5 mg combination. Thus, 0.25 mg/E2 0.5 mg DRPP is the lowest effective dose for relieving HF, which does not significantly affect the endometrial state. DRSP 0.25 mg/E2 0.5 mg reverses vasomotor manifestations of menopausal syndrome, reduces the frequency and severity of genitourinary syndrome symptoms, which, in turn, improves the patients' quality of life.

Keywords: menopause, drospirenone, 17 β -estradiol, hot flashes, pharmacokinetics, pharmacodynamics, endometrial hyperplasia.

Вазомоторные симптомы, в т. ч. приливы (П), являются наиболее распространенными симптомами менопаузы [1], оказывающими существенное негативное влияние на качество жизни женщин. Примерно одна треть женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома требуют медикаментозного вмешательства и, как правило, лечения с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащей только эстрогены или эстрогены в сочетании с прогестагенами [2]. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии в соответствии с целями лечения для каждой женщины [3–5]. Российское общество эндокринологов в 2010 г. провело анализ существующих данных с целью оценки баланса пользы/риска МГТ 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.

Общеизвестно, что дроспиренон (ДРСП) в комбинации с 17 β -эстрадиолом (Е2) используется в качестве МГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и для профилактики остеопороза [6–8]. Фармакологический профиль ДРСП сходен с таковым эндогенного прогестерона, кроме того, он обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами, что делает его лидером в программах антивозрастной терапии [9].

Метаболизм экзогенного Е2, назначаемого женщинам с симптомами климактерического синдрома, зависит от множества факторов, в т. ч. от массы тела, диеты, факторов окружающей среды, а также приема других лекарственных препаратов [10]. Так, курение оказывает различное действие, в т. ч. снижение синтеза Е2 и его сывороточного уровня путем повышения печеночного клиренса, что снижает эффективность пероральной МГТ для лечения П и генитоуринарного синдрома.

В 2007–2008 гг. в США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование самых низких эффективных доз ДРСП/Е2 для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Целью его стало выявление наименьшей эффективной дозы ДРСП/Е2, способствующей их нивелированию [11].

В исследование были включены женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых развилась спонтанная аменорея в течение ≥ 12 мес. либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови > 40 мМЕ/мл в течение ≥ 6 мес., либо пациентки после двусторонней овариэктомии с/без гистерэктомии в течение 6 нед. и ранее после оперативного лечения. Женщины испытывали 7–8 П в день от умеренной до тяжелой степени или 50–60 П в неделю от умеренной до тяжелой степени проявлений климактери-

ческого синдрома, по крайней мере в течение 7 дней подряд за время исследования. Результаты маммографии, данные трансвагинального УЗИ (ТВУ) у женщин с сохраненной маткой и биопсии эндометрия соответствовали референсным значениям.

Критерии исключения: использование любых гормональных препаратов (прогестагенов, эстрогенов или их комбинаций в любых формах, стероидных гормонов), антикоагулянтов, антибиотиков, противоэпилептических препаратов и СУРЗА4-ингибиторов и индукторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина (СИОЗС(Н)) или ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) ралоксифена или тамоксифена в течение последних 8–24 нед.

735 женщин были распределены на группы в зависимости от получаемого препарата в соотношении 1:1:1:1 – ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / Е2 0,5 мг, Е2 0,3 мг или плацебо. Женщинам было предложено ежедневно записывать в дневниках самоконтроля, каковы частота и тяжесть П в течение всего периода наблюдения. Проводилась оценка первичных показателей: еженедельная динамика частоты П от исходного уровня до текущего показателя до 4-й и 12-й нед., а также средний недельный показатель частоты приливов до 4-й и 12-й нед. наблюдения. Степень 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 гормональной терапии [12]. Также осуществлялся мониторинг вторичных показателей: изменение вагинального pH и индекса созревания влажалищного отделяемого; соотношение участников с вульвовагинальной атрофией и урогенитальными симптомами, оценка параметров качества жизни в соответствии с опросником женского здоровья (WHQ – Women's Health Questionnaire) и CGI (Clinical Global Impression Scale).

Средняя ежедневная степень тяжести П рассчитывалась по формуле: $[(2 \times \text{количество умеренных П}) + (3 \times \text{количество тяжелых П})] / (\text{общее число П})$. Средний недельный показатель частоты П рассчитывался путем вычисления средней величины ежедневной тяжести П.

Помимо расчетных показателей проводились клинико-лабораторное обследование (общеклинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи), оценка толщины эндометрия (УЗИ), иммуногистохимия (биопсия эндометрия), физикальный осмотр, тест по Папаниколау, выявление побочных эффектов лечения, оценка 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%, пациентки с 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 участниц (86,4%). Оставшиеся 100 человек (13,6%) или никогда не принимали назначенный препарат, или преждевременно прекратили его прием, что было связано с отказом от участия, неблагоприятными эффектами (НЭ); в некоторых случаях был потерян контакт с пациенткой.

Средняя недельная частота П у пациенток всех 4 групп была сопоставима и варьировала в пределах от 73,25 (группа E2 0,3 мг) до 74,64 (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг). Средняя ежедневная степень тяжести П была схожа между группами: 2,52 (группа плацебо) – 2,58 (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг). В группах пациенток, получающих препараты, было зарегистрировано более значимое снижение средней недельной частоты и средней ежедневной степени тяжести П по сравнению с группой плацебо на 4-й и 12-й нед. исследования.

Частота и тяжесть П значимо отличались в группе ДРСП по сравнению с таковыми в группе плацебо. Средние показатели частоты и тяжести П на 12-й нед. исследования значительно отличались в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг по сравнению с группой ДРСП 0,25 мг /

E2 0,5 мг, при этом в группе E2 0,3 мг они были намного меньше.

Снижение вагинального pH в конце исследования было более выражено во всех группах лечения по сравнению с таковым в группе плацебо: 0,63 (0,94), 0,63 (0,87), 0,66 (0,97) и 0,06 (0,7) для групп ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$).

Снижение процента парабазальных клеток и увеличение клеток поверхностного эпителия, подсчитанного с помощью индекса созревания влажной слизистой оболочки, были выражены намного значительней во всех группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,0028$). Только несколько женщин предъявляли жалобы на симптомы генитоуринарного синдрома или вульвовагинальной атрофии помимо жалоб на П (статистический анализ данной группы не проводился).

Всего 409 пациенток (56,3%) сообщили хотя бы об одном НЭ лечения в течение исследования (табл. 1), из них 55,2% – в группе ДРСП 0,25 мг/E2 0,5 мг, 61,9% – в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, 52,2% – в группе E2 0,3 мг и 56,1% в группе плацебо. НЭ, расцененные как побочные эффекты препарата, были выявлены у 24,2% участниц ($n = 176$), из них 23,5% в группе ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, 28,7% – в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, 22,5% – в группе E2 0,3 мг и 22,2% в группе плацебо. Был зарегистрирован 1 случай сальпингита у пациентки,

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

Симптомы	Группа ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг (n = 183)	Группа ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг (n = 181)	Группа E2 0,3 мг (n = 182)	Группа плацебо (n = 180)	Всего (n = 726)
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 ЛПНП	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)
Эмоциональная лабильность	2 (1,1)	4 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	7 (1,0)

получавшей ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, у 3 пациенток из группы E2 0,3 мг были выявлены рак ротоглотки, рак легкого и ретенционная киста яичника с полипом эндометрия.

21 пациентка (2,9%) прекратила участие в исследовании преждевременно из-за НЭ, в т. ч. 4 (2,2%), 7 (3,9%), 6 (3,3%), а также 4 (2,2%) участницы из групп ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Головная боль (n = 4), боль в животе (n = 3) и артериальная гипертензия (n = 3) были наиболее частыми НЭ, ведущими к преждевременному прекращению исследования.

Из 332 женщин с интактной маткой 85 (25,6%) имели эпизод кровотечения / кровянистых выделений во время лечения, в т. ч. 26 (29,2%), 31 (37,8%), 17 (20,5%) и 11 (14,1%) соответственно в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо. Биопсия эндометрия была выполнена на 12-й нед. у 329 из 332 женщин с интактной маткой (99,1%) во время скрининга и у 285 из 311 женщин (91,6%) на 12-й нед., в т. ч. у 70 (90,9%), 79 (92,9%), 68 (88,3%) и 68 (94,4%) женщин в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Статистически значимое увеличение толщины эндометрия (от 3,35 до 4,18 мм) между показателями в начале исследования и на 12-й нед. по сравнению с таковым в группе плацебо наблюдалось только в группе E2 0,3 мг (p = 0,035). Среди 285 обследованных пациенток случаев аномальных показателей биопсии эндометрия (гиперплазия эндометрия или рак) на 12-й нед. наблюдения зарегистрировано не было. Тест по Папаниколау отличался от нормальных показателей только у 1 пациентки (0,5%) при скрининге (низкодифференцированный плоскоклеточный эпителий или атипичные клетки) и у 24 участниц (3,5%) на 12-й нед., в т. ч. у 8 (4,6%), 2 (1,2%), 6 (3,5%) и 8 (4,8%) женщин в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Ни одного случая рака шейки матки зарегистрировано не было.

Таким образом, выявленная комбинация ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг является самой низкой эффективной дозой для лечения вазомоторных симптомов. Снижение рН 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) ДРСП и E2, а также влияния таких факторов, как масса тела, ИМТ и курение. Также продемонстрирована взаимосвязь между воздействием E2 и ДРСП и эффективностью, измеренной на основании уменьшения числа П.

В протокол ФК/ФД E2 были включены данные 1516 сывороточных концентраций 383 участниц. Из них 257 получали E2 0,5 мг/сут, 126 – E2 0,3 мг/сут. Хотя бы один показатель уровня E2 должен был быть выше минимально определяемого, в то время как концентрация

базального уровня E2 должна была быть ниже 20 нг/л. Исходная концентрация E2 20 нг/л или выше не бралась для анализа, т. к. рассматривалась как атипичная для постменопаузы (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, n = 10; ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, n = 12; E2 0,3 мг, n = 15; плацебо, n = 12).

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

Для оценки ФК профиля женщин было получено одно измерение концентрации E2 до первого приема препарата в день 0 и на 4-й, 8-й и 12-й нед. (E2 и ДРСП).

Равновесные концентрации E2 были описаны с помощью однокамерной модели с элиминацией первого порядка и абсорбцией нулевого порядка, показавшей, что элиминация E2 зависит от концентрации, в то время как абсорбция не зависит от таковой. Начальная концентрация E2 увеличивалась с повышением ИМТ (p < 0,001), что подтверждается данными других исследователей [13]. Клиренс (CL/F) E2 в равновесном состоянии составил 39%, при этом таковой был значительно выше у курильщиков, чем у некурящих (1,559 против 1,120 л/ч; p < 0,001). Влияние курения на CL/F E2 можно объяснить сложным комплексом метаболических эффектов, среди которых индукция CYP1A1, который участвует в метаболизме E2 [14, 15]. Другие показатели, такие как возраст, рост, масса тела, мышечная масса, площадь поверхности тела, жировая масса тела, раса, доза, сопутствующая терапия и употребление алкоголя, не оказывали значимого влияния в дополнение к ИМТ и курению на концентрацию E2.

ФК ДРСП 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 ДРСП. CL/F линейно растет с увеличением массы тела (p < 0,001), но это соотношение не сохранилось, когда были исключены 5% женщин с массой тела \geq 110 кг. При этом не было найдено других показателей, оказывающих существенное влияние на ФК ДРСП.

Согласно представленным данным, курение снижает эффективность ГТ через E2-независимый механизм, который приводит к более низкому уровню E2 в крови, что дополняет ранее сделанные выводы о влиянии курения на метаболизм E2 [16].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что эффективность низких доз ДРСП/E2 для уменьшения вазомоторных симптомов коррелирует с экспозицией E2 и ДРСП в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияет на эффективность лечения.

Второе крупное исследование посвящено оценке рисков гиперплазии эндометрия и особенностям кровотечения на фоне приема ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг в течение 12 мес. Целью работы было охарактеризовать изме-

нения эндометрия и профиль кровотечения во время непрерывной длительной терапии ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг в сравнении с терапией 0,5 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) / E2 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу E2, в отличие от ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг) [17].

Критерии включения: женщины с интактной маткой в возрасте от 40 до 65 лет, у которых развилась спонтанная аменорея в течение ≥ 12 мес., либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови > 40 мМЕ/мл в течение ≥ 6 мес., либо пациентки после двусторонней овариэктомии без гистерэктомии (6 нед. после операции). Женщины должны были иметь показания для индукции МГТ, 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-гестагенных препаратов в течение 4 нед., пероральных эстрогенов и/или прогестагенов или внутриматочной формы прогестагена в течение 8 нед. до предоставления информированного согласия. Прогестагенные имплантаты и инъекционные формы эстрогенов в течение 3 мес., таблетированные эстрогены или инъекционные формы прогестагенов в течение 6 мес. также являлись критериями исключения. Наличие клинически значимого заболевания (в т. ч. противопоказания

к гормональной терапии) или отклонения лабораторных показателей были дополнительными критериями исключения. Был исключен дополнительный прием следующих препаратов: стероидные гормоны, антикоагулянты, противосудорожные препараты, антибиотики, ингибиторы и индукторы CYP3A4, СЭРМ (ралоксифен или тамоксифен), СИОЗС(Н), ИМАО.

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 [18, 19]. 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 < 5 мм указывала на атрофию.

Вторичным показателем эффективности была частота аменореи (определяемая как отсутствие кровотечения или кровянистых выделений) в течение 1–3 и 10–12 мес. лечения, согласно дневникам самоконтроля, заполняемым пациентами. Также оценивалась частота гинуринарных симптомов, симптомов вульвовагинальной атрофии, психоэмоциональных и физических симптомов с помощью опросника женского здоровья (WHQ) [20].

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

Всего 662 женщины были включены в протокол исследования: 490 – в группу ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг и 172 – в группу НЭТА 0,5 мг / E2 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 П (16,3%), артериальная гипертензия (14,4%), миома матки (13,2%), гипотиреоз (8,0%) и бессонница (7,0%). 64,6% женщин получали дополнительные препараты в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной и нервной систем.

Таблица 2. Гистологическая картина биопсии эндометрия в конце исследования по группам лечения. Данные приведены как n (%)

Заключение 3 экспертов	ДРСП 0,25 мг / Э 0,5 мг (n = 407, 100%)	НЭТА 0,5 мг / E2 1,0 мг (n = 131, 100%)
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%)
Секреция		
Циклический тип	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Прогестагенный тип	0 (0,0%)	4 (3,1%)
Менструальный тип	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%)

В общей сложности 522 (78,9%) женщины завершили 12-месячный курс исследуемого препарата, в т. ч. 394 (80,4%) в группе ДРСП/Е2 и 128 (74,4%) в группе НЭТА/Е2. Основными причинами преждевременного выбывания из протокола стали НЭ (n = 57 пациентов, 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/Е2 против 7,3% в группе ДРСП/Е2. Кровотечение как основная причина отмены зарегистрировано в 1,0% случаев в группе ДРСП/Е2 и в 2,9% – в группе НЭТА/Е2.

Данные биопсии эндометрия были доступны для оценки у 538 женщин (407 – в группе ДРСП/Е2 и 131 – в группе НЭТА/Е2) в конце исследования (табл. 2). Основными причинами невозможности оценки биопсии были отказ пациента и продолжительность лечения менее 3 мес.

По результатам исследования ни у одной пациентки в группе ДРСП/Е2 не было зарегистрировано гистологического заключения «гиперплазия или атипия».

Соотношение женщин с генитоуринарными симптомами было схожим в обеих группах лечения на начальном этапе. Общие генитоуринарные симптомы в начале исследования (т. е. более чем у 20% пациентов в любой группе) включали частое мочеиспускание (36,6% – в группе ДРСП/Е2; 35,7% – в группе НЭТА/Е2) 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% женщин 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 ДРСП/Е2 и с 36,8% до 16,0% в группе НЭТА/Е2.

НЭ были зарегистрированы у 58,4% (n = 386) женщин во время исследования, в т. ч. у 57,1% (n = 279) в группе ДРСП/Е2 и у 62,2% (n = 107) в группе НЭТА/Е2. НЭ, расцененные как побочные эффекты лечения, были зарегистрированы в 18,4% (n = 90) и 25,6% (n = 44) случаев в группах ДРСП/Е2 и НЭТА/Е2 соответственно. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 1 женщины, получавшей ДРСП/Е2 (острый панкреатит), и у 1 женщины в группе НЭТА/Е2 (тромбоз сосудов сетчатки).

Наиболее частыми побочными эффектами в группе ДРСП/Е2 были головная боль (6,5%, n = 32), боль в груди и грипп (4,3% каждый, n = 21). В группе НЭТА/Е2 наиболее частыми побочными эффектами

ми были боль в груди (5,8%, n = 10), постменопаузальное кровотечение (5,2%, n = 9), дисплазия шейки матки и головная боль (4,1% каждый, n = 7) (табл. 3).

67 пациенток (10,1%) преждевременно выбыли из исследования из-за НЭ, в т. ч. 8,4% (n = 41) в группе ДРСП/Е2 и 15,1% (n = 26) в группе НЭТА/Е2. Наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия, стали в группе ДРСП/Е2 постменопаузальное кровотечение (1,0%), головная боль (0,8%), боли в животе (0,6%) и увеличение массы тела (0,6%). В группе НЭТА/Е2 наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия, 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 в 4,9% (n = 24) случаев в группе ДРСП/Е2 и в 9,9% (n = 17) в группе НЭТА/Е2.

Сердечные заболевания были зарегистрированы у 3 женщин (0,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 1 женщины (0,6%) в группе НЭТА/Е2; сосудистые заболевания были зафиксированы среди 29 (5,9%) и 13 (7,6%) женщин в этих группах соответственно. Сердечно-сосудистые заболевания, ведущие к прекращению участия, были представлены транзиторной ишемической атакой (n = 1, 0,2%), П (n = 1, 0,2%) и артериальной гипертензией (n = 1, 0,2%) в группе ДРСП/Е2; П (n = 1, 0,6%), артериальной гипертензией (n = 2, 1,2%) и тромбозом (n = 2, 1,2%) в группе НЭТА/Е2. Ни одно из этих нежелательных явлений не было расценено как побочный эффект лечения в группе ДРСП/Е2 по сравнению с группой НЭТА/Е2 в случае артериальной гипертензии и тромбоза.

По 1 случаю рака толстой кишки, рака легких и лимфомы было зарегистрировано в группе ДРСП/Е2, однако связи с исследуемым препаратом выявлено не было. Один случай рака молочной железы в группе НЭТА/Е2 также считается не связанным с исследуемым препаратом.

Таблица 3. Число (%) женщин, у которых были зарегистрированы побочные эффекты

Побочные эффекты	ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг (n = 489)	НЭТА 0,5 мг / Е2 1,0 мг (n = 172)
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%)

Средняя толщина эндометрия в начале исследования была 2,810 мм (диапазон – 0,40–13,00 мм) в группе ДРСП/Е2 и 3,094 мм (диапазон – 0,25–19,80 мм) в группе НЭТА/Е2. 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 ДРСП/Е2 и -0,241 мм (диапазон – -15,80–5,40 мм) в группе НЭТА/Е2. По данным ТВУ, отклонения от нормальных показателей были зарегистрированы у 52 женщин (11,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 20 женщин (13,2%) в группе НЭТА/Е2. Полученные результаты были клинически значимыми у 5 из 52 женщин (9,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 2 из 20 женщин (10,0%) в группе НЭТА/Е2 в конце исследования; среди них были увеличение толщины эндометрия, полипоз эндометрия и миома матки. Данные мазка по Папаниколау были расценены как отклоняющиеся от нормальных в конце исследования в 2,1% случаев (n = 10) в группе ДРСП/Е2 и в 4,2% случаев (n = 7) в группе НЭТА/Е2.

Частота аменореи была выше в группе ДРСП/Е2, чем в группе НЭТА/Е2 во время первого 90-дневного периода (69,0% против 56,0%), и была сопоставима в обеих группах в течение четвертого 90-дневного периода (79,7% против 82,5% соответственно).

Таким образом, данное 12-месячное двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование впервые оценило и подтвердило профиль безопасности для эндометрия, а также позволило охарактеризовать профиль кровотечения на фоне при-

ема комбинации ультранизких доз ДРСП (0,25 мг) и Е2 (0,5 мг) у женщин с интактной маткой в постменопаузе.

Метаанализ данных РКИ выявил, что самыми низкими эффективными дозами комбинированной МГТ в постменопаузе являются ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг. Данная терапия позволяет успешно купировать вазомоторные симптомы, не оказывая при этом значительного влияния на состояние эндометрия. По данным РКИ, на фоне терапии ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг фиксируются чрезвычайно низкие риски развития гиперплазии или атипичии эндометрия, в то время как количество эпизодов кровотечения или кровянистых выделений уменьшается пропорционально продолжительности приема препарата. При назначении МГТ следует учитывать такие сопутствующие состояния, как ожирение и курение. По результатам изучения ФК и ФД было выявлено, что эффективность низких доз ДРСП/Е2 коррелирует с экспозицией Е2 и ДРСП в сыворотке крови, а такой серьезный фактор, как курение снижает эффективность МГТ через Е2-независимый механизм, который приводит к более низкой концентрации Е2 в крови.

Прием ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг является наиболее важным в стратегии антивозрастной терапии. ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг эффективно купирует умеренные и тяжелые вазомоторные проявления климактерического синдрома, но вместе с тем позволяет снизить частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, значимо повышая комплаентность и качество жизни пациенток.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet*, 2002, 360: 1851-1861.
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: 302-320.
4. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19: 257-271.
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, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716-727.
7. Schurmann 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: 189-196.
8. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17A-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, 2004, 7: 103-111.
9. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*, 2005, 8: 4-12.
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 drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(3): 227-235.
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>. Accessed May 8, 2013.
13. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, 66: 33-38.
14. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P et al. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. *Cancer Res*, 2003, 63: 8623-8628.
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: 2972-2978.
16. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3: 45-54.
17. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013, 16: 490-498.
18. Gerlinger C, Gude K, Atincic-Kunz S, Schaeffers M. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric*, 2012, 15: 52-58.
19. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edn. New York: Springer, 2011.
20. 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.