

ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АНГИОПРОТЕКЦИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Хрипаева В. Ю., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Палашкин Р. В., Недогода С. В.

Цель. Сравнить эффективность немедикаментозной терапии и в сочетании последней с менопаузальной гормональной терапией (МГТ) — эстрадиола гемигидрат 1 мг/дрозпиренон 2 мг (Анжелик® Bayer Pharma AG (Германия)) в отношении нормализации антропометрических и метаболических параметров, показателей эластичности и сосудистого возраста у женщин с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 2 параллельных группах. Шестьдесят пациенток (средний возраст — 55,26±5,63 года) с МС в соответствии с критериями IDF 2005г были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы. В течение 36 недель пациентки 1-й группы (n=30) получали рекомендации по изменению образа жизни и монотерапию препаратом Анжелик®, пациентки же 2-й — контрольной группы (n=30) — придерживались только рекомендаций по изменению образа жизни. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Все пациентки получили инструкции относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни. Антропометрические, метаболические параметры и инструментальные исследования проводили исходно, через 12 и 36 недель терапии.

Результаты. Назначение МГТ у пациенток с МС в постменопаузе привело к снижению массы тела, уменьшению процентного соотношения висцеральной жировой ткани, улучшению метаболических показателей, эластичности сосудов и снижению сосудистого возраста. Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом, в ходе исследования выявлено не было.

Заключение. Анжелик® является эффективным и безопасным препаратом для низкодозированной непрерывной комбинированной МГТ у пациенток с менопаузальным МС, обеспечивающим улучшение антропометрических показателей, сосудистой эластичности и сосудистого возраста.

Ключевые слова: дроспиренон, метаболический синдром, менопаузальная гормональная терапия, постменопауза, сосудистая эластичность, сосудистый возраст.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Хрипаева В.Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Барыкина И.Н. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А.С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Смирнова В.О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р.В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Недогода С.В.* — д.м.н. профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПАД — центральное пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СРВ — скорость пульсовой волны, Ах75 — индекс аугментации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 25.02.2016

Рецензия получена 29.02.2016

Принята к публикации 09.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-70-75>

WAYS OF MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY IN CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS AND ANGIOPROTECTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Khripaeva V. Yu., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Palashkin R. V., Nedogoda S. V.

Aim. To compare effectiveness of non-drug therapy together with menopausal hormonal therapy (MHT) — estradiol hemihydrate 1 mg/drospirenon 2 mg (Angeliq® Bayer Pharma AG (Germany)) related to normalization of anthropometric and metabolic parameters, elasticity values and vascular age in women with metabolic syndrome (MS) in postmenopause.

Material and methods. The open-label prospective comparative controlled randomized study in 2 parallel groups. Sixty female patients (mean age 55,26±5,63 y.) with MS (according to IDF 2005 criteria) were randomized equally 1:1 into 2 groups. During 36 weeks patients of 1st group (n=30) received life style modification recommendations and monotherapy by Angeliq®, patients from 2nd group (controls, n=30) only followed life style modification. Groups were comparable by baseline clinical and demographic parameters. All patients received instructions for diet, physical activity and life style changes. Anthropometric, metabolic and instrumental assessments were done at baseline, in 12 and 36 weeks of therapy.

Results. Prescription of MHT in MS patients in postmenopause led to body weight decrease, decrease of percent composition of visceral fat, improvement of metabolic parameters, vascular elasticity and decrease of vascular age. There were no adverse events related to the drug during the study.

Conclusion. Angeliq® is effective and safe medication for low-dosage continuous combination MHT in menopausal MS that facilitates improvement of anthropometric parameters, vascular elasticity and vascular ageing.

Russ J Cardiol 2016, 4 (132): 70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-70-75>

Key words: drospirenon, metabolic syndrome, menopausal hormonal therapy, postmenopause, vascular elasticity, vascular age.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни людей. По данным эпидемиологических исследований, средний возраст наступления менопаузы составляет

49±0,5 лет, таким образом, примерно 1/3 своей жизни женщина проводит в состоянии гипоэстрогении [1].

Климактерий — физиологический период, в течение которого на фоне возрастного снижения

и последующего выключения функции яичников происходит сложная биологическая трансформация различных функций женского организма, перестраивается деятельность отдельных структур центральной нервной системы, изменяется активность вегетативной нервной системы и повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в значительной мере обусловленных снижением сосудистой эластичности [2].

Дефицит эстрогенов является одной из основных причин развития менопаузального метаболического синдрома (МС), который может приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде. Полагают, что у женщин МС является более значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем у мужчин [3].

Ангиопротективное действие эстрогенов во многом обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль, что проявляется снижением уровня общего холестерина (ХС), липопротеина А и аполипопротеина В, ускорением метаболизма ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличением продукции свободных жирных кислот и замедлением распада ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2].

Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение [4], оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, увеличивают продукцию простациклина и оксида азота, блокируют кальциевые каналы [4-6]. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови [7]. Кроме того, эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему [8]. Поэтому дефицит эстрогенов является важным фактором преждевременного сосудистого старения [9].

Прогестерон — гормон желтого тела — снижает тонус артериол, пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. Кроме того, он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов очень низкой плотности [10]. Прогестерон взаимодействует с PPAR-рецепторами адипоцитов висцерального жира, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину; кроме того, данный гормон участвует в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения [11].

Нарушения метаболизма и повреждение сосудистой системы могут быть минимизированы при условии своевременного начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ), назначенной по показаниям — купирования климактерических расстройств.

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой “временной” гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет. Однако эффективность лечения во многом зависит не только от времени его начала, но и от типа прогестагена, включенного в МГТ. Оптимальными являются препараты, не оказывающие значимого влияния на метаболизм липидов и углеводов, т.е. метаболически нейтральные.

В связи с этим, большой интерес представляет низкодозированный препарат для терапии климактерических расстройств у женщин с интактной маткой в постменопаузе — эстрадиола гемигидрат 1 мг/дроспиренон 2 мг — Анжелик® Bayer Pharma AG (Германия).

Показано, что в постменопаузе низкая доза эстрогена купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный профиль, препятствует потере костной массы. Важнейшим преимуществом препарата Анжелик® является хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов, что связано не только с низкой дозой эстрогена, но также и с уникальными свойствами прогестагенного компонента Анжелик®, которым является дроспиренон. Дроспиренон относится к 4 поколению синтетических прогестагенов — производных спиролактона, который, помимо выраженного прогестагенного действия, обладает также антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектом. По фармакологическому профилю дроспиренон близок к натуральному прогестерону, не имеет эстрогенной, глюкокортикоидной активности. Этот прогестаген метаболически нейтрален, не оказывает отрицательного влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови [8, 12].

Благодаря антиминералокортикоидной активности дроспиренон препятствует задержке натрия и воды, вызываемой эстрогенами, и может уменьшать частоту мастодинии, отеков и увеличения массы тела [8].

Однако влияние Анжелик® на сосудистую эластичность и преждевременное старение (ключевые факторы повышения сердечно-сосудистого риска) остаются недостаточно изученными. С этой целью было проведено исследование влияния Анжелик® в коррекции МС и сосудистой эластичности у женщин в постменопаузе с МС.

Материал и методы

В исследование были включены 60 женщин с интактной маткой (в возрасте от 45 до 60 лет с диагностированной постменопаузой продолжительностью от 1 до 5 лет, имеющие показания для назначения МГТ, у которых был выявлен МС в соответствии с критериями IDF 2005г.

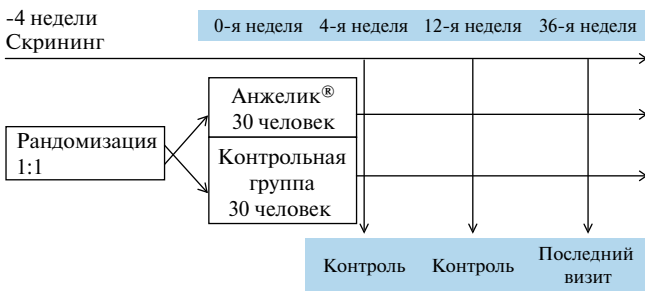


Рис. 1. Дизайн исследования.

На этапе скрининга всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза и молочных желез, маммография в двух проекциях — прямой и боковой, онкоцитология влагалищных мазков и осмотр гинекологом.

В открытом проспективном сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах пациентки были рандомизированы “методом конвертов” в 2 группы в соотношении 1:1 (рис. 1). Пациенткам 1 группы был назначен Анжелик® 1 раз в сутки в одно и то же время в течение 36 недель для изучения влияния МГТ на метаболический статус, сосудистую эластичность и сосудистый возраст в постменопаузе по сравнению с группой контроля (пациентки, у которых коррекцию МС проводили путем изменения образа жизни).

Пациентки включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), при условии подписания ими информированного согласия.

Критериями исключения были: возраст моложе 45 лет и старше 60 лет; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет 1 типа и некомпенсированный сахарный диабет 2 типа; любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности; злокачественные новообразования; коагулопатии; тромбозы; тромбоз в анамнезе; непереносимость компонентов комбинированного эстроген-гестагенного препарата, выявление патологических изменений при проведении УЗИ органов малого таза и молочных желез, маммографии и онкоцитологии на этапе скрининга.

Исходно и спустя 36 недель терапии у всех участниц исследования определяли антропометрические, метаболические параметры, оценивали сосудистую эластичность и сосудистый возраст.

Комплекс обследования включал:

1. Сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ).

2. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (ХС, ТГ, ЛПВП) и углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровень гликогемоглобина HbA_{1c} (биохимический анализатор Siemens),

печеночных трансаминаз, креатинина (биохимический анализатор Hitachi 912, использовали стандартные наборы фирмы Roche, Швейцария). Уровень ЛПНП рассчитывался по формуле Фридлянда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): ХС-ЛПНП=ОХ-(ХС-ЛПВП+(ТГ/2,2)) в ммоль/л.

3. В комплекс инструментальных исследований входило определение количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 508-E), измерение АД (аппарат OMRON 750 IT), регистрация ЭКГ (электрокардиограф CenzCardico), определение сосудистой жесткости (SphygmoCor).

4. Определение сосудистого возраста (СВ) по Европейской системе SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска, основанной на алгоритме D’Agostino. Для этого по таблице, в соответствии с полом, возрастом, уровнем общего ХС, статусом курения и офисным систолическим артериальным давлением (САД) находили числовое значение СВ.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий использовался метод χ^2 Пирсона. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.




Результаты

После рандомизации группы оказались сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1) и достоверных статистических различий не имели. Исследование завершили все 60 пациенток.

У пациенток обеих групп наблюдения через 36 недель терапии среднее значение массы тела снизилось на 2,2 и 2,1%, соответственно ($p < 0,05$), без достоверных различий между группами. Анализ антропометрических показателей, оценивающих степень абдоминального ожирения (ОТ, коэффициент ОТ/ОБ) показал, что ОТ в группе 1 уменьшилась на 6,3% ($p < 0,05$), ОБ — на 4,4% ($p < 0,05$). В группе контроля ОТ уменьшилась в среднем на 0,7% ($p < 0,05$), ОБ достоверно не изменилась. Снижение индекса ОТ/ОБ было незначительным (0,1%), но статистически значимым ($p < 0,05$) в группе 1. В группе контроля снижение этого параметра было недостоверным (табл. 2).

Снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на фоне МГТ по данным импедансометрии в группе 1 составило 6,6% ($p < 0,05$), в группе контроля уменьшение этого показателя было недостоверным.

Пусть легкими будут годы!

-  РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ*
-  СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ*
-  РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)*



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе (показатели почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы или в анамнезе; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемидиат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоз глубоких вен (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в насто-

ящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов (см. раздел «Особые указания»); выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, чаще время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов (см. раздел «Особые указания»); выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбозомболий в семейном анамнезе (тромбозомблические осложнения у близких родственников в молодом возрасте), наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона

Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, полипы шейки матки.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда вы принимаете препарат, не имеет значения, однако, если вы начали принимать таблетки в какое-либо конкретное время, вы должны придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N016029/01.

Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: Наиболее часто при применении препарата Анжелик® Микро наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, боли в животе (менее, чем у 2% пациенток). Также к частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Данная версия инструкции действует с 19.10.2015.

*Archer DF, Schmelter Th, Schaefers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235
АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
L.RJ.MKT.WH.03.2016.0750

Через 36 недель лечения отмечены положительные изменения метаболических параметров (табл. 3). Исходно у пациенток двух групп исследования показатели липидного спектра достоверно не различались между собой, однако к концу 36-й недели у всех пациенток в группе активной терапии отмечено достоверное

снижение уровня общего ХС крови и ЛПНП на 9,2% и 8,1%, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

При исследовании гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группах 1 и 2 изменения этих показателей не достигли уровня статистической значимости.

На фоне проводимой менопаузальной гормональной терапии у пациенток с МС в постменопаузе наблюдалось снижение уровня САД на 6,3% ($p < 0,05$) в группе 1 и на 2,5% ($p < 0,05$) — в контрольной группе (табл. 4); различия между группами по уровню снижения САД были статистически достоверными.

За время лечения в группе активной терапии наблюдалась тенденция к снижению ДАД на 4,5%, однако последняя не достигла уровня статистической значимости; ДАД в группе контроля, а также ЧСС в обеих группах статистически достоверно не изменились.

Из представленных данных (табл. 5) видно, что прием МГТ в течение 36 недель сопровождался достоверным снижением центрального САД, центрального пульсового артериального давления (ПАД), $AIx75$ и скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-радиальном сегменте на 3,5; 4,9; 10,8 и 2,8%, соответственно ($p < 0,05$),

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп исследования

Параметр	Группа 1 (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, годы	55,2±4,9*	55,3±6,4*
Длительность менопаузы, годы	2,7±0,9*	2,7±0,9*
ОТ, см	100,1±6,3*	106,8±8,8*
ИМТ, кг/м ²	32,0±3,7*	32,4±3,0*
% жировой массы	42±5,3*	36,6±5,3*
ОТ/ОБ	0,9±0,1*	1,1±0,1*

Примечания: * — $p < 0,05$, при сравнении групп между собой. Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$).

Сокращения: ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии и окружности бедер.

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей исходно и через 36 недель

Показатель	Группа 1 исходно/через 36 недель	Контрольная группа исходно/через 36 недель
ИМТ, кг/м ²	32,0±3,7/31,0±3,9*	32,4±3,0/32,1±2,5*
Масса тела, кг	85,5±12,8/83,7±12,2	85,7±12,6/84±12,3
ОТ, см	100,1±6,3/93,8±10,2*	106,8±8,8/106,1±8,6*
ОТ/ОБ	0,9±0,1/0,8±0,1	1,1±0,1/1,0±0,1
% жировой массы	42±5,3/39,2±5,0*	36,6±5,3/36,4±5,1*

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с исходными показателями, * — $p < 0,05$, при сравнении групп между собой.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии и окружности бедер.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови через 36 недель терапии

Показатель	Группа 1 исходно/через 36 недель	Группа 2 исходно/через 36 недель
ОХ, ммоль/л	6,5±0,6/5,9±0,8*	6,3±0,8/6,1±0,5*
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,2/1,2±0,4	0,9±0,2/0,9±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,2/3,4±1,1*	3,6±1,1/3,5±0,7*
ТГ, ммоль/л	2,5±0,9/1,9±0,4	2,5±0,5/2,4±0,4
ГПН, ммоль/л	5,8±0,9/5,5±0,8	5,7±1,1/5,6±0,5
Индекс НОМА	9,9±2,1/9,4±1,9	9,7±2,2/9,5±2,0

Примечания: * — $p < 0,05$, по сравнению с исходными показателями, * — $p < 0,05$, при сравнении групп между собой. Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$).

Сокращения: ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ОХ — общий холестерин.

Таблица 4

Динамика показателей АД и ЧСС через 36 недель терапии

Показатель	Группа 1 исходно/через 36 недель	Контрольная группа исходно/через 36 недель
САД, мм рт.ст.	138,2±11,9/129,5±6,9**	132±4,1/128,7±2,3**
ДАД, мм рт.ст.	85,1±7,2/81,2±6,9	82,3±2,1/81,9±4,6
ЧСС, уд./мин	72,7±9,6/71,3±7,4	77,3±6,1/76,1±5,03

Примечания: * — $p < 0,05$, по сравнению с исходными показателями, * — $p < 0,05$, при сравнении групп между собой. Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$).

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Динамика показателей АД и ЧСС через 36 недель терапии

Показатель	Группа 1 исходно/через 36 недель	Контрольная группа исходно/через 36 недель
Центральное САД, мм рт.ст.	130,2±9,2/125,6±9,7**	132±8,2/131,1±9,3*
Центральное ПАД, мм рт.ст.	40,5±6,3/38,5±5,3**	39,2±5,3/40,2±5,4*
$AIx75$, %	22,1±5,9/19,7±5,7**	24±5,2/23,9±5,4*
СПВ, м/с	10,8±2,05/10,5±0,8**	11,2±1,1/11,7±10,3*
Сосудистый возраст	60,6±6,3/56,6±4,5**	61,2±6,1/60,3±5,8*

Примечания: * — $p < 0,05$, по сравнению с исходными показателями, * — $p < 0,05$, при сравнении групп между собой. Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$).

Сокращения: центральное САД — центральное систолическое артериальное давление, центральное ПАД — центральное пульсовое артериальное давление, $AIx75$ — индекс аугментации, СПВ — скорость пульсовой волны.

во всех случаях. При исследовании СВ в группе 1 наблюдалось снижение СВ на 6,6% ($p < 0,05$) через 36 недель в сравнении с исходными значениями, тогда как в контрольной группе изменение данного показателя не достигло уровня статистической значимости.

Обсуждение

В исследовании изучено влияние МГТ на компоненты МС у женщин в постменопаузе. По мнению ряда авторов, комбинация эстрадиола и дроспиренона на сегодняшний день рассматривается как одна из стратегий первой линии патогенетической терапии для женщин с менопаузальным МС [15].

Согласно полученным данным на момент включения в исследование, средний возраст пациенток составил 55 лет, продолжительность менопаузы в среднем — 2,7 года.

Через 36 недель отмечалось более выраженное снижение ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, а также уменьшение массы висцеральной жировой ткани в 1 группе. По мнению ряда авторов, это связано с эффектом гестагена, входящего в состав Анжелик®, обладающего антимицералокортикоидным действием [8]. Положительная динамика липидного спектра крови сопровождалась достоверным снижением средних значений общего ХС и ЛПНП в группе приема Анжелик®. По результатам нашего исследования прием Анжелик® не оказал отрицательного влияния на углеводный обмен, действуя нейтрально на чувствительность к инсулину, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [15].

На фоне активной терапии отмечалось достоверное снижение САД и тенденция к снижению ДАД и ЧСС. Благодаря положительному действию эстроге-

нов на сердце и сосуды, возможно улучшение показателей сосудистой эластичности и АД в целом, что подтверждают результаты выполненного исследования. По нашим данным, было зарегистрировано более выраженное снижение центрального САД, ПАД, AIx75 и СПВ у пациенток, принимавших Анжелик®.

За счет улучшения показателей липидного спектра и снижения уровня САД у пациенток, принимавших МГТ, через 36 недель лечения было отмечено снижение СВ. Это свидетельствует об улучшении кардиометаболического прогноза и не противоречит данным литературы. Согласно современным представлениям, СВ тесно связан с уровнем ПД и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, отражая состояние магистральных сосудов эластического типа [16].

Результаты нашего исследования показали, что назначение МГТ в дополнение к немедикаментозным методам терапии у пациенток с МС в постменопаузе привело к достоверному снижению массы тела, уменьшению массы висцеральной жировой ткани и улучшению метаболических и гемодинамических показателей, играющих важную роль в снижении СВ.

Заключение

Применение препарата Анжелик® у пациенток с менопаузальным МС способствует уменьшению ИМТ и процентному содержанию жировой ткани.

На фоне терапии Анжелик® происходит улучшение эластичности крупных амортизирующих сосудов на фоне умеренного снижения уровня общего ХС, ЛПНП и повышения ЛПВП.

Уменьшение СВ при МГТ обусловлено снижением АД и улучшением показателей липидного обмена.

Литература

1. Сметник В.П. Гормональная коррекция системных изменений в менопаузе М.: "МИК" и "Агар", 2013. с. 14. Russian (Smetnik VP. Hormonal correction of systemic changes in menopause M.: "MIC" and "Agar", 2013. p. 14)
2. Zaydieva YaZ, et al. Hormone therapy in menopause: recommendations for clinical practice. *Gynecology* 2011; 13, 3: 8-12. Russian (Зайдиева Я.З. и др. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология* 2011; 13, 3: 8-12).
3. Poryukina ON, Adasheva TV, Zadiionchenko VS, et al. Efficacy and safety of hormone replacement therapy in patients with metabolic syndrome in postmenopausal. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8: 75-80. Russian (Порыкина О.Н., Адашева Т.В., Задионченко В.С. и др. Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8: 75-80).
4. Kislyak OA, Starodubova AV. Arterial hypertension in postmenopausal women. *Consilium medicum* 2007; 9: 21-26. Russian (Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. *Consilium medicum* 2007; 9: 21-26).
5. Mychka VB, Shchernakova YV, Masenko VP, et al. Current approaches to the treatment of metabolic syndrome. *Consilium medicum* 2009; 11, 5: 43-8. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Масенко В.П. и др. Современные подходы к лечению метаболического синдрома. *Consilium medicum* 2009; 11, 5: 43-8).
6. Podzolkov VI, Osadchy KK, et al. Treatment of arterial hypertension in menopausal metabolic syndrome: whether there is left to β -blockers. *Consilium medicum* 2008; 10, 11: 5-11. Russian (Подзолков В.И., Осадчий К.К. и др. Лечение артериальной гипертензии при менопаузальном метаболическом синдроме: осталось ли место для β -адреноблокаторов. *Consilium medicum* 2008; 10, 11: 5-11).
7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *J.A.M.A.* 2007; 297: 1465-77.
8. Archer DF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21, 3: 227-235.
9. Chazova, IE, Balan VE, Mychka VB, et al. Keeping women with cardiovascular risk in peri- and postmenopausal women: Consensus Russian cardiologists and gynecologists. *Systemic hypertension* 2008; 3: 26-39. Russian (Чазова, И.Е., Балан В.Е., Мычка В.Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Системные гипертензии* 2008; 3: 26-39).
10. Mychka VB. Current treatment options for patients with metabolic syndrome, the focus on the endothelium. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 3: 107-113. Russian (Мычка В.Б. Современные возможности лечения больных с метаболическим синдромом — фокус на эндотелий. *Российский кардиологический журнал* 2014; 3: 107-113).
11. Innes KE, Selfe TK, Taylor AG. Menopause, the metabolic syndrome, and mind-body therapies. *Menopause (New York, NY)* 2008; 15, 5: 1005.
12. Stanczyk FZ, Hapgood, JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine reviews* 2012; 34, 2: 171-208.
13. Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. European cardiovascular disease statistics. Department of Public Health, University of Oxford, 2008. p. 112.
14. Papakonstantinou NA, Stamou, MI, Baikoussis, NG, et al. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. *Journal of cardiology* 2013; 62, 1: 4-11.
15. De Franciscis P, Mainini G, Labriola D, et al. 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.
16. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010; 31, 19: 2351-8.