

Эффективность двухфазной гормонотерапии при сниженной минеральной плотности костной ткани, обусловленной аменореей

В.П. СМЕТНИК,
д.м.н., профессор

А.А. ГАВИСОВА,
к.м.н.,

А.Г. БУРДУЛИ

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова

Дефицит половых гормонов, наблюдаемый при аменореях, может приводить к снижению плотности костной ткани. Использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) является патогенетическим видом антирезорбтивной терапии при снижении минеральной плотности костной ткани (МПК).

В исследование были включены 54 пациентки с вторичной аменореей и с диагностированной остеопенией, из них 34 пациентки принимали ЗГТ в течение года и 20 пациенток с аменореями без гормонотерапии (группа контроля). Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DXA). В качестве биохимического маркера резорбции исследовался β -CrossLaps исходно, через 3 и 6 месяцев. По результатам было выявлено, что у пациенток с аменореями имеется снижение МПК в

поясничном отделе позвоночника (L_1 - L_{IV}) и дистальном отделе предплечья (RUD), а также повышение активности β -CrossLaps исходно. Применение ЗГТ тормозит процессы костной резорбции с достоверным снижением β -CrossLaps через 3-6 месяцев от начала терапии. Прибавка МПК в L_1 - L_{IV} и RUD у пациенток с гормонотерапией составила 4,5% и 3,2% соответственно. Полученные нами результаты позволяют заключить, что маркер костной резорбции β -CrossLaps является важным диагностическим критерием в оценке снижения МПК в L_1 - L_{IV} и RUD и эффективности ЗГТ на ранних этапах.

Известно, при дефиците половых гормонов в репродуктивном периоде возможно развитие различных метаболических нарушений, в том числе снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) с развитием остеопении или остеопороза и остеопоротических переломов (6, 13). Предполагается, что

механизмы костных потерь при гипогонадизме аналогичны постменопаузальным потерям.

При длительной гипоэстрогении поражаются кости скелета, богато представленные метаболически активной губчатой тканью за счет активации обмена костной ткани и, в частности, доминирования резорбции. В настоящее время существуют лечебные подходы, направленные на остановку или замедление резорбции костной ткани и развития остеопороза. Антирезорбтивный эффект позволяет предотвратить дальнейшее снижение костной массы и активировать костеобразование. Одним из видов антирезорбтивной терапии является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Для оценки процессов костного ремоделирования наиболее информативны биохимические маркеры костной ткани, так как они могут применяться многократно для контроля эффективности лечения в отличие DXA.

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности комбинированной эстроген-гестагенной гормональной терапии (Фемостон 2/10) у пациенток со вторичной аменореей и снижением МПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью обследовано 54 пациентки в возрасте от 20 до 40 лет со вторичной гипер- и гипогонадотропной аменореей с диагностированным снижением МПК без переломов и не принимавшие ранее ЗГТ. В исследование не вошли пациентки с маточ-

Одним из половых стероидов, входящих в состав ЗГТ, является прогестерон, обладающий способностью предотвращать потерю костной ткани. В настоящее время актуальным является вопрос поиска «идеального» гестагена с минимальными побочными действиями. Подобными свойствами обладает дидрогестерон, который входит в состав препарата Фемостон 2/10. Установлено, что Фемостон 2/10 является эффективным остеопротекторным средством, которое может использоваться для профилактики и лечения симптомов эстрогендефицита не только у женщин старшей возрастной группы, но и для коррекции метаболических изменений у молодых женщин.

ной формой аменореи, синдромом Рокитанского-Кюстера; аменореей на фоне эндокринных заболеваний (патология щитовидной железы, коры надпочечников и т.д.), аменореей, вызванной приемом лекарственных средств (глюкокортикоидов, метоклопрамида, фенотиазина), а также имеющие указания на возможные тромбофилические состояния в анамнезе; пациентки с хронической почечной, печеночной недостаточностью и кишечной мальабсорбцией. В итоге, в лечебную группу вошли 34 пациентки (с преждевременной недостаточностью яичников $n = 17$; гипогонадотропной аменореей $n = 17$), группу контроля составили 20 пациенток с аменореями и сниженной МПК (по Т-кр. < -1 SD), отказавшиеся от гормонотерапии по объективным и субъективным причинам. Группы сопоставимы по возрасту, длительности аменореи. Средний возраст пациенток составил $30,6 \pm 1,4$ года. Продолжительность аменореи составила $6,0 \pm 0,9$ года.

Клиническая характеристика группы контроля представлена в таблице 1.

Минеральную плотность костной ткани (МПК) определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (ID 13113). МПК измеряли в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}), в шейке бедренной кости (Neck) и в дистальном отделе предплечья (RUD), областях, наиболее подверженным переломам. Оценка МПК у молодых женщин проводилась по Т-критерию – в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин, так как использование Z-критерия неинформативно для определения остеопороза (11). В зависимости от выраженности снижения МПК различают неизмененную МПК до -1 SD, остеопению от -1 до $-2,5$ SD, остеопороз – менее $-2,5$ SD и более. Динамику МПК в ходе исследования оценивали по изменению в процентах от исходного абсолютного значения МПК через 12 месяцев.

Поскольку контрольная денситометрия показана только через 9-12 месяцев, эффективность проводи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с аменореями

Критерии	Группа ЗГТ (n = 34)	Группа контроля (n = 20)
Возраст	$30,6 \pm 1,4$	$28,6 \pm 2,1$
ИМТ, кг/м ²	$21,6 \pm 1,1$	$21,5 \pm 1,4$
Длительность аменореи	$6,0 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,3$
Эстрадиол, пмоль/л	$102 \pm 8,4$	$97,1 \pm 7,6$
Употребление кофе (более 5 чашек в день)	29 (85,3%)	18 (90%)
Гиподинамия	27 (79,4%)	18 (90%)
Употребление молочных продуктов	17 (50,0%)	8 (40%)

Таблица 2. Характеристика исходных данных о МПК в различных отделах скелета

Исследуемый сегмент по T _{sp} (SD)	Лечебная группа (n = 34)	Группа контроля (n = 20)
L ₁ -L _{IV}	$-1,63 \pm 1,07$	$-1,78 \pm 0,93$
Neck	$-0,40 \pm 0,06$	$-0,27 \pm 0,03$
RUD	$-1,54 \pm 0,88$	$-1,40 \pm 0,61$

мой терапии в ранние сроки оценивалась с помощью биохимических тестов. Активность костной резорбции и мониторинг антирезорбтивной терапии определяли по уровню маркера костной резорбции в сыворотке крови β -CrossLaps (продукта деградации С-телопептида коллагена 1 типа) исходно и через 3,6 месяцев терапии. Измерение β -CrossLaps в сыворотке крови проводилось радиоиммунометрическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Orion Diagnostica» (Finland) (норма менее 0,573 нг/мл для женщин репродуктивного возраста). Исходно всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование.

Пациенткам, не имеющим противопоказаний и согласным принимать гормональную терапию, с целью восполнения дефицита эстрогенов был назначен двухфазный комбинированный эстроген-гестагенный препарат, представленный 17β -эстрадиолом (2 мг) и дидрогестероном (10 мг). Дидрогестерон лишен анаболических и андрогенных эффектов, не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза, липидный и углеводный обмен. Препарат применялся в непрерывном режиме по 1 табл. в день по схеме в течение 12 месяцев. Все пациенты принимали кальций (1000 мг) и витамин D₃ (800 ME) в качестве базисной терапии.

Математическая обработка данных проведена с помощью стан-

дартных статистических методов (t-критерия Стьюдента и критерия χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поскольку на состояние костной ткани оказывают влияние и средовые факторы, мы уточнили некоторые показатели образа жизни. Так число пациенток-вегетарианок составило 50% ($n = 17$), употребляющих более 5 чашек кофе в день – 85,3% ($n = 29$), и 79,4% ($n = 27$) женщин охарактеризовали уровень своей физической активности, как гиподинамия. Более детально клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Исходная характеристика МПК по различным отделам скелета по данным остеоденситометрии представлена в таблице 2. Средние значения Т-кр. в лечебной группе в поясничном отделе позвоночника L₁-L_{IV} и в дистальном отделе предплечья (RUD) составили $-1,63 \pm 1,07$ SD и $-1,54 \pm 0,88$ SD. Статистически достоверной разницы по степени снижения МПК между группами не выявлено.

Как следует из таблицы 2, снижение МПК исходно более выражено в области поясничного отдела позвоночника в L₁-L_{IV} и в дистальном отделе предплечья RUD в обеих группах, а именно в местах доминирования трабекулярной костной ткани. 

Таблица 3. Динамика МПК на фоне терапии Фемостон 2/10 через 12 месяцев

Исследуемый сегмент		Лечебная группа (ЗГТ)	Группа контроля (без ЗГТ)
L ₁ -L _{IV}	фон г/см ²	0,866 ± 0,131	0,917 ± 0,128
	12 мес., г/см ²	0,924 ± 0,076	0,887 ± 0,024
	изменение Z в %	4,5* ± 0,09	-1,7* ± 0,08
	изменение в г/см ²	0,058* ± 0,007	-0,030* ± 0,005
	p**	< 0,05	
Neck	фон г/см ²	0,949 ± 0,027	1,113 ± 0,028
	12 мес., г/см ²	0,953 ± 0,036	1,099 ± 0,045
	изменение Z в %	0,36 ± 0,04	-0,62 ± 0,04
	изменение в г/см ²	0,004 ± 0,008	-0,014 ± 0,003
	p**	> 0,05	
RUD	фон г/см ²	0,417 ± 0,054	0,402 ± 0,031
	12 мес., г/см ²	0,440* ± 0,083	0,389 ± 0,204
	изменение Z в %	3,2 ± 0,07	-1,1 ± 0,06*
	изменение в г/см ²	0,023* ± 0,012	-0,013* ± 0,002
	p**	< 0,05	

*p < 0,05 – в сравнении с исходными данными; **p – в сравнении с контрольной группой

Через год в группе пациенток, получавших эстроген-гестагенную терапию (Фемостон 2/10) и в группе контроля (без ЗГТ) наблюдаются разнонаправленные изменения (таблица 3). Как показано в таблице 3, статистически достоверная прибавка МПК наблюдалась в L₁-L_{IV} поясничного отдела позвоночника (-1,58 ± 1,07 SD) и в дистальном отделе предплечья RUD (-1,41 ± 0,77SD) по сравнению с группой контроля (p < 0,05). Прибавка МПК в указанных сегментах на фоне гормонотерапии за год составила, соответственно, около 4,5% и 3,2%.

В группе контроля выявлена статистически достоверная отрицательная динамика с продолжающимся снижением МПК во всех исследуемых зонах.

Исходно показатель костной резорбции β-CrossLaps был выше нормативных значений, что говорит о дисбалансе в процессах костного ремоделирования с преобладанием остеокластной активности. Только лишь у 7,4% (n = 4) пациенток с гипогонадизмом показатель β-CrossLaps соответствовал нормативным значениям, тогда как по ДХА была выявлена остеопения.

Средний показатель уровня β-CrossLaps исходно у пациентов на фоне гормонотерапии составил 0,65 ± 0,06 нг/мл (рисунок 1), что выше уровня определяемого в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста (до 0,57 нг/мл).

На фоне заместительной гормональной терапии Фемостон 2/10 к 3-ему месяцу показатель β-CrossLaps достоверно снизился более чем на 33,8%, а к 6-ому более чем на 36,9% по сравнению с исходными данными (p < 0,001).

С помощью корреляционного анализа было выявлено, что степень увеличения активности маркера костной резорбции β-CrossLaps находится в прямой зависимости от длительности аменореи (r = 0,46, p < 0,05). При сопоставлении данных МПК L₁-L_{IV} и RUD с показателями β-CrossLaps была выявлена тенденция к значительным костным потерям при повышении костной резорбции. Степень снижения МПК была обратно пропорциональна длительности аменореи (r = -0,38, p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная роль в патогенезе вторичного снижения МПК при аменорее, как и в постменопаузе, принадлежит дефициту эстрогенов, который приводит к повышению активности остеокластов и способствует резорбции костной ткани. Безусловно, наиболее логично и целесообразно при эстрогендефицитных состояниях использовать ЗГТ (8). Гормонотерапия натуральными половыми стероидами позволяет приостановить потери МПК, благодаря блокированию резорбтивных процессов.

Большинство рандомизированных исследований последних лет и рекомендаций сводится к профилактическому применению ЗГТ (5, 10) в постменопаузе. Несмотря на это, актуальность проблемы профилактики, достаточности дозы и безопасности антирезорбтивной терапии при вторичном снижении МПК (аменорее) сохраняется. Для лечения и профилактики остеопороза применяют также и негормональные антирезорбтивные средства – бисфосфонаты (алендронат) (5, 10, 11, 17).

Проведенный анализ данных, характеризующих состояние костной ткани, показал, что наибольшее снижение МПК у пациенток с аменореей различного генеза было выявлено в поясничном отделе позвоночника и в дистальном отделе предплечья – сегментах скелета с доминированием губчатого вещества костной ткани, что совпадает с данными литературы (13). При изучении влияния средовых факторов риска развития остеопороза, обращают на себя внимание: гиподинамичный образ жизни и употребление кофе (более 5 чашек в день), и наличие только у половины женщин в рационе питания продуктов, богатых кальцием.

Через 12 месяцев динамика МПК в группе ЗГТ и группе контроля. Так, в лечебной группе прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника L₁-L_{IV} и дистальном отделе предплечья RUD составила соответственно около 4,5% и 3,2%, что совпадает с данными других крупных исследований об изучении влияния ЗГТ на МПК и частоту остеопоротических переломов (12, 14, 20). В группе контроля выявлена статистически достоверная отрицательная динамика с продолжающимся снижением МПК во всех исследуемых зонах, что объясняется особенностями патогенеза остеопороза и механизмом действия гормонотерапии.

Известно, что влияние ЗГТ на костную ткань является дозозависимым. Так Lees и соавт. считают, что применение низких доз ЗГТ у женщин в пременопаузе не всегда оказывает остеопротекторное влияние на костную ткань, поскольку





фемостон[®]
17 β -эстрадиол + дидрогестерон

Ее благополучие сегодня и завтра



Циклический режим

- Эффективен с первых симптомов менопаузы
- Оптимальная имитация менструального цикла



Монофазный режим

- Низкодозированный режим для длительной терапии в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции

Индивидуальное решение проблем климактерия

www.climax.ru

На правах рекламы



*p < 0,001 – достоверные отличия по сравнению с исходными данными

Рисунок 1. Изменение показателя β -CrossLaps на фоне эстроген-гестагенной терапии, (нг/мл)

в постменопаузе доказана эффективность применения Фемостона 1/5 (18). Для лечения остеопороза доза эстрогенов должна быть эквивалентна 2 мг эстрадиола-17 β , а использование пероральных форм способствует более ранней блокаде костной резорбции (7). Тем не менее, применение ЗГТ независимо от пути введения препаратов оказывает антирезорбтивное воздействие на костную ткань (2, 4, 15, 16).

В нашем исследовании подтвержден ранний антирезорбтивный эффект ЗГТ уже через 3 месяца по данным маркера костной резорбции β -CrossLaps. Полученные результаты совпадают с данными зарубежной литературы (11). По данным многоцентровых исследований, снижение уровней маркеров резорбции на 35% и более в течение 3-6 месяцев лечения свидетельствует об эффективности про-

димой антирезорбтивной терапии (1, 9). Тогда как высокие уровни данных маркеров связывают примерно с двукратным увеличением риска переломов (12). Маркер костной резорбции β -CrossLaps может использоваться для мониторинга эффективности проводимой антирезорбтивной терапии на ранних этапах. Степень снижения МПК и увеличение костной резорбции взаимосвязаны с длительностью аменореи. Следовательно, отсутствие своевременной патогенетической терапии в ранние сроки возникновения эстрогендефицита приводит к увеличению костного обмена с увеличением риска развития остеопоротических переломов. Костнопротективный эффект ЗГТ тем выше, чем раньше начато ее применение, поэтому ЗГТ следует начинать как можно раньше.

Полученные нами данные подтверждают точку зрения о том, что применение эстрогенов в составе ЗГТ для профилактики развития остеопороза при дефиците эстрогенов (аменорея) патогенетически обоснованно, благодаря выраженному антирезорбтивному действию (3, 4), однако его механизм по настоящее время продолжает активно изучаться.

Другим половым стероидом, также входящим в состав ЗГТ, является прогестерон, обладающий спо-

собностью предотвращать потерю костной ткани. В настоящее время актуальным является вопрос поиска «идеального» гестагена с минимальными побочными действиями. Подобными свойствами обладает дидрогестерон, который входит в состав препарата Фемостон 2/10. Установлено, что Фемостон 2/10 является эффективным остеопротекторным средством, которое может использоваться для профилактики и лечения симптомов эстрогендефицита не только у женщин старшей возрастной группы (3), но и для коррекции метаболических изменений у молодых женщин (4).

Таким образом, использование гормонотерапии натуральными половыми стероидами замедляет резорбцию с первых месяцев, с усилением костеобразования (по данным маркера костной резорбции), чем и обусловлен прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и в дистальном отделе предплечья у пациенток с аменореями через 12 месяцев терапии Фемостоном 2/10.

ВЫВОДЫ

ЗГТ обладает доказанным системным влиянием и позволяет помимо коррекции симптомов гипоэстрогении воздействовать в том числе и на процессы костного ремоделирования. 

Литература

- Lindsay R. Дефицит эстрогенов // Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Под ред. Riggs B.L. и Melton L.J. Перевод с англ. СПб. «Бином». 2000. С. 153-180.
- Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика профилактика и лечение. М., 2006.
- Дьяконова А.А. Заместительная гормонотерапия некоторых поздних обменно-трофических нарушений у женщин в постменопаузе. Дис. канд. мед. наук. М., 2001.
- Зыряева Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: Дис. канд. наук. 14.00.01/НЦ АГ и П РАМН. науч. рук. Назаренко Т.А. 2004.
- Риггз Б.Л., Мелтон А.Дж. 111. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. М. СПб. «Бином». «Невский диалект». 2000.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2008.
- Сметник В.П., Болдырева Н.В. Дьяконова А.А. Сравнительная оценка эффективности пероральной, трансдермальной форм ЗГТ при лечении постменопаузального остеопороза и остеопении // Остеопороз и остеопатия. 2001. № 2. С. 28-31.
- Bjarnarson N.H., Christiansen C. Biochemical markers for monitoring of bone metabolism // J. Maturitas. 2000. Vol. 35. Suppl. 1. S. 45.
- Davas I., Altinas, Yoldemir T. et al. Effects of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density postmenopausal women // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. P. 536-540.
- Evio S., Tiitinen A., Laitinen K. et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis // J. Clinical Endocrinology Metabolism. 2003. Vol. 89. (2): 626-631.
- Gehlbach S. Strategies for prevention // Prevention and Treatment of Osteoporosis a clinicians guide. Edited by Cyrus Cooper. Stephen H. London. 2005. P. 103-118.
- Greendale G.A., Espeland M., Slone S. et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) safety follow-up study // Arch Intern Med. 2002. 162: 665-72.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. 5th edition. July 2006.
- Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The burden of osteoporotic fractures a method for setting interventions thresholds // Osteoporosis Int. 2001. 12: 417-27.
- Lees B., Stevenson J.S. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone // Osteoporos Int. 2001. 12: 251-8.
- Lindsay R. Hormone replacement therapy and osteoporosis // The Prescriber's Guide To Hormone Replacement Therapy edited by Malcolm Whitedhead. London. 2006. P. 19-23.
- Mosekilde L., Beck-Nielsen H., Sorensen O.H. et al. Hormonal Replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish osteoporosis prevention study // Maturitas. 2000. 36: 181-93.
- Stevenson J.C., Teter P., Lees B., «Maturitas». № 38. 2001. p. 197-203.
- Torgerson D. Age-related response to HRT. Climacteric. Book of abstracts. The 10th World Congress on the Menopause. Berlin. Germany. June 10-14. 2002. v.5, S 1, p. 28.
- Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocr Rev. 2002. 23. 529-39.