

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОДОЗИРОВАННОЙ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА И КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Л.А. МАРЧЕНКОВА¹, А.В. ДРЕВАЛЬ¹, И.В. КРЮКОВА¹, М.В. ВИШНЯКОВА¹,
Р.С. ТИШЕНИНА¹, Н.В. БАЛАШОВА¹, М.П. РУБИН²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва,

²Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд, г. Москва.

Проведено контролируемое исследование эффективности и переносимости микродозированного монофазного препарата ЭГТ фемостон 1/5 в профилактике постменопаузального остеопороза и купировании климактерических симптомов. Фемостон 1/5 (17 β -эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) был назначен на 12 месяцев 16 женщинам в периоде постменопаузы в возрасте 45–60 лет с клиническими проявлениями климактерического синдрома и остеопенией L2–L4, не имеющих противопоказаний к ЭГТ. Контрольную группу составили 10 пациенток аналогичного возраста, которым в течение 12 месяцев не назначали терапии, воздействующей на проявления климактерия или костный метаболизм.

Через 12 месяцев терапии фемостоном 1/5 достоверно повысилась МПК в позвоночнике на 5,2%, проксимальном отделе бедра — на 2,1% и трохантере — на 3,1% ($p < 0,01$). В контрольной группе было отмечено снижение МПК в проксимальном отделе бедра (на 1,3%, $p < 0,05$), области Варда (на 2%, $p < 0,05$) и шейке бедра (на 0,6%, $p < 0,01$ по сравнению с данными через 6 месяцев). Кроме того, у лечившихся женщин через 6 месяцев значимо уменьшился уровень остеокальцина ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,05$) и ПТГ ($p < 0,05$), что свидетельствует о замедлении скорости костного обмена и улучшении кальциевого баланса. При этом в контроле наблюдалось повышение ПТГ и щелочной фосфатазы ($p < 0,05$). Назначение фемостона 1/5 способствовало улучшению соотношения липидных фракций крови — повышению уровня холестерина ЛПВП ($p < 0,05$), снижению уровня триглицеридов ($p < 0,01$) и коэффициента атерогенности ($p < 0,05$), тогда как у не леченых пациенток отмечена обратная динамика данных показателей, а также повышение уровня общего холестерина ($p < 0,05$). Также был получен хороший эффект фемостона 1/5 в отношении острых симптомов эстрогенной недостаточности и урогенитальных нарушений — общий показатель ММИ снизился уже в течение первого месяца ($p < 0,001$) и к концу лечения уменьшился, в среднем, в 2,4 раза ($p < 0,001$).



ВВЕДЕНИЕ

В последние годы изменилась концепция применения эстроген-гестагенной терапии (ЭГТ) в целях профилактики и лечения остеопороза. С одной стороны, имеются убедительные данные, что применение ЭГТ увеличивает костную массу у 95% женщин в постменопаузе, повышая минеральную плотность кости (МПК) в позвоночнике на 2–6%, а в шейке бедра — до 3% в год [26]. Столь же эффективно препараты ЭГТ предотвращают развитие остеопороза у женщин в постменопаузе, постоянно принимающих глюкокортикостероиды [2,3]. Продemonстрировано позитивное влияние ЭГТ и на риск переломов. В частности, в исследовании WHI терапия ЭГТ в течение 3 лет способствовала снижению риска переломов бедра и позвоночника на 34%, а общей частоты переломов — на 24% [8]. В крупном метаанализе, включившем в себя 57 рандомизированных исследований эффективности ЭГТ за более чем 30-летний период, выявлено снижение риска переломов позвонков в среднем на 34% и непозвоночных переломов — на 13% при 5-летнем лечении [28]. Наконец, пока не найдено значимой альтернативы эстрогенам в лечении сопутствующих нейровегетативных, психоастенических и урогенитальных климактерических нарушений у женщин в пери- и постменопаузе. С другой стороны, длительное применение ЭГТ, как показали исследования, сопряжено с повышением риска серьезных осложнений — тромбоэмболии, инсульта и рака молочной железы [8]. В связи с этим в последние годы встал вопрос о достижении адекватного баланса между высокой эффективностью и безопасностью этого вида терапии.

Одним из результатов поиска такого «компромисса» стало создание микродозированных препаратов ЭГТ, которые содержат минимально эффективные дозы эстрогенов и прогестагенов, позволяющие снизить риск осложнений. Целью нашего исследования была оценка переносимости и эффективности микродозированного монофазного эстроген-

гестагенного препарата фемостон 1/5 для купирования ранних климактерических симптомов и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые группы формировали из женщин в возрасте 45–60 лет в периоде физиологической постменопаузы длительностью более 2-х лет, имеющих клинические проявления климактерического синдрома и остеопению позвоночника (Т-критерий L₂–L₄ от –1,1 до –2,5). В исследование не включались пациентки, имеющие противопоказания к назначению ЭГТ, такие как наличие злокачественных новообразований эстроген-зависимых органов (в том числе в анамнезе), вагинальные кровотечения неясного генеза, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения, острые или хронические заболевания печени и др. Кроме того, критериями исключения являлись применение лекарственных препаратов или наличие заболеваний, приводящих к костным потерям, прием антирезорбтивной терапии в анамнезе и наличие тяжелой патологии, течение которой могло бы повлиять на результаты исследования. Для исключения противопоказаний на этапе скрининга у больных был собран подробный анамнез, в том числе гинекологический, проведены комплекс лабораторных исследований (биохимический анализ крови, коагулограмма, липидограмма), осмотр гинеколога, ультразвуковое исследование органов малого таза влагалищным датчиком и маммография.

В исследование были включены 26 женщин, которые случайным образом были распределены на 2 группы, практически идентичные по основным характеристикам. (табл. 1). Пациенткам первой группы (16 человек) на 12 месяцев был назначен препарат ЭГТ фемостон 1/5 (17 β -эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) в непрерывном режиме. Группу сравнения составили 10 женщин, которые в течение

периода наблюдения не получали какой-либо терапии, воз- действующей на проявления климактерия или метаболизм костной ткани. Исследование завершили 15 больных, полу- чавших лечение, и все больные группы контроля.

МПК в поясничном отделе позвоночника (L_2-L_4) и проксимальном отделе бедра исследовали на денситометре Prodigy Vision «Lunar» (США), МПК в дистальном отделе предплечья — на денситометре DTX-200 «Osteometer» (Дания). С целью исключения компрессионных деформаций тел позвонков всем больным при включении в исследование, а затем через 12 месяцев наблюдения проводили рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции.

Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования оценивали на фоне стандарти- зированной 2-дневной диеты с ограничением потребления кальцийсодержащих продуктов. Уровень в сыворотке крови общего (норма 2,1—2,55 ммоль/л) и ионизированного кальция (норма 1,08—1,31 ммоль/л), неорганического фосфора (норма 0,81—1,62 ммоль/л) и активность общей щелочной фосфатазы (норма 39—117 ед/л), а также экскрецию кальция в утренней порции мочи по отношению к экскреции креатинина (норма 0,018—0,426) и концентрацию кальция в суточной моче (норма 1,25—3,75 ммоль/сут) исследовали на автоматическом анали- заторе «Hitachi 911» (Япония) с помощью наборов «F. Hoffman- La Roche» (Франция). Уровень иммунореактивного парати- реоидного гормона (ПТГ, норма 11—62 пмоль/л) и остеокаль- цина (норма 12,9—55,9 нг/мл) в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом на установке «Наркотест» (Россия) с помощью наборов «Cisbio» (Франция).

Липидный спектр крови исследовали на автоанали- заторе «ФП-901» (Финляндия) с использованием набор- ов фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Франция). В плазме крови натошак определяли уровень общего холесте- рина (норма 1,3—5,2 ммоль/л), холестерина липопро- теидов высокой плотности (ЛПВП) (0,9—2,2 ммоль/л), холестерина липопропротеидов низкой плотности (ЛПНП) (2,1—3,5 ммоль/л) и триглицеридов (0,9—2,2 ммоль/л). Коэффициент атерогенности (норма 2,3—3,3) рассчиты- вали по формуле:

$$\frac{\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}}{\text{холестерин ЛПВП}}$$

Уровень инсулина (норма 20—160 пмоль/л) и С-пептид (норма 0,48—3,3 нг/мл) определяли РНА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия), а также HbA1c (норма 4,3—5,8%) на автоматическом анализаторе гликированного гемоглобина Диастат «Био-Рад Лабораториз» (США).

Выраженность болевого синдрома в спине оценивали в баллах по визуально-аналоговой шкале: 0 — боли не беспокоят, 1 — очень легкие, 2 — легкие боли, 3 — уме- ренные боли, 4 — сильные боли, 5 — очень сильные боли. Тяжесть климактерического синдрома определяли с помо- щью вычисления модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по сумме баллов нейровегетативных, ме- таболических и психоэмоциональных климактерических симптомов [1]. Также по балльной шкале исследовали выраженность урогенитальных симптомов эстрогенной недостаточности: 0 — отсутствие урогенитальных рас- стройств; 1 — проявления атрофического вагинита; 2 — то же + уродинамические нарушения (за исключением полного недержания мочи); 3 — то же + полное недержа- ние мочи. Также всем пациенткам при каждом посещении проводился контроль артериального давления и массы тела.

Статистическая обработка данных проводилась с помо- щью программы Microsoft Statistica 6.0 с использованием методов вариационной статистики. Все средние значения в группах приведены в виде $M \pm \sigma$. Статистически значимыми считались различия показателей при критерии достоверно- сти $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микродозированный препарат ЭГТ фемостон 1/5 про- демонстрировал хорошую эффективность в профилактике остеопороза, влиянии на дислипидемию и купировании климактерических симптомов. На фоне лечения уже через 6 месяцев наблюдалось достоверное повышение МПК по сравнению с исходным уровнем в позвоночнике на 4,5% ($p < 0,01$), проксимальном отделе бедра — на 1,4% и тро- хантере — на 2,6% ($p < 0,05$). Через 12 месяцев терапии прирост МПК в позвоночнике составил 5,2% ($p < 0,01$), в проксимальном отделе бедра — 2,1% ($p < 0,01$), в трохан-тере — 3,1% ($p < 0,01$), в области Варда — 1,6% ($p < 0,05$ по сравнению с показателями через 6 месяцев наблюдения). (табл. 2). У больных в контрольной группе, напротив, было отмечено снижение МПК: в проксимальном отделе бе-дра — на 1% через 6 месяцев и на 1,3% через 12 месяцев ($p < 0,05$), в области Варда — на 2% как через 6 ($p < 0,01$), так и через 12 месяцев ($p < 0,05$), в шейке бедра — на 0,6% ($p < 0,01$) через 1 год наблюдения в сравнении с данными через 6 месяцев (табл. 2).

Литературные данные также свидетельствуют о высо- кой эффективности ЭГТ в предотвращении костных потерь у женщин в климактерии. В частности, при применении «классической» дозировки эстрогенов 2 мг/сут. наблюда-ется ежегодный прирост МПК в поясничном отделе позво-ночника на 2—6%, в бедренной кости — до 3% [4, 7, 9, 26], а также значительно снижается риск переломов различной локализации [10, 16]. Низкие дозы эстрогенов, назначение которых в настоящее время считается предпочтительным, особенно у женщин старших возрастных групп, также про-демонстрировали хорошую эффективность в профилактике постменопаузального остеопороза [12, 20]. В исследовании J.C. Stevenson и соавт. (2001), пациентки получали терапию 17 β -эстрадиолом в дозе 1 мг/сут. в сочетании с различными дозами дидрогестерона. Достоверный прирост МПК от-мечен вне зависимости от дозы гестагенного компонента и составил в позвоночнике 2,4% через 6 месяцев и 3,63% через 12 месяцев терапии, в шейке бедра, области Варда и трохантере — 1,16%, 1,62% и 2,83% соответственно че-рез год лечения [27]. В то же время пока нет данных, под-тверждающих влияние низких дозировок эстрогенов на риск переломов.

В результате исходного рентгенологического обследо-вания незначительные компрессионные деформации тел позвонков I степени были выявлены только у семи паци-енток в группе лечения. Причиной болевого синдрома в спине, выраженность которого исходно не отличалась в исследуемых группах, помимо компрессионных деформаций позвонковых тел мог быть и сопутствующий остео-хондроз, которым страдало большинство больных. У женщин, получавших ЭГТ, интенсивность болей в спине достоверно снизилась уже через 6 месяцев исследования (рис. 1), что может объясняться, с одной стороны, откры-тым дизайном исследования, с другой, положительным воздействием эстрогенов на качественные характеристи-ки костной ткани и ее восстановление в местах микропов-реждений. Результаты исследования Е.Р. Paschalis и соавт. (2003) подтверждают положительный эффект использо-вания ЭГТ в течение 24 месяцев на качественные харак-теристики костного матрикса по данным гистоморфоме-трии. В частности, было выявлено увеличение процента минерала в структуре балок костной ткани и количества коллагена на фоне терапии, а также уменьшение количе-ства остеокластических эрозивных поверхностей, являю-щееся достоверным признаком подавления резорбтивной активности костной ткани [22].

О замедлении костной резорбции в группе лечения также косвенно свидетельствует достоверное снижение уровня неорганического фосфора ($p < 0,05$ по сравнению

с контролем) и экскреции кальция в утренней порции мочи ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и контролем) [21]. Кроме того, при терапии фемостоном 1/5 значительно уменьшились уровни маркеров костеобразования — остеокальцина ($p < 0,05$ через 6 месяцев, $p < 0,001$ через 12 месяцев) и щелочной фосфатазы ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными через 6 месяцев и в сравнении с контролем через 6 и 12 месяцев). В контроле, напротив, наблюдался рост активности щелочной фосфатазы при стабильных показателях остеокальцина (рис. 2, 3). Подавление резорбции костной ткани на фоне применения эстрогенов может происходить как за счет непосредственного влияния на эстрогеновые рецепторы остеокластов и подавления активности их лизосомальных ферментов [24], так и опосредованно — через воздействие на остеобласты. Эстрогены взаимодействуют с двумя группами эстрогеновых рецепторов на клетках остеобластного ряда (ER- α и ER- β), что приводит к повышению секреции трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), ингибирующего функцию остеокластов [25]. В зависимости от доминирования экспрессии на остеобластах рецепторов ER- α или ER- β , биохимические маркеры функции остеобластов могут либо повышаться, либо снижаться [13]. При применении низкодозированных препаратов ЭГТ преобладает тенденция к снижению уровня маркеров костного формирования, как в нашем исследовании [19].

Исходно повышенный уровень ПТГ у лечившихся женщин через 6 месяцев достоверно снизился ($p < 0,05$) и достиг нормативных значений. В контроле, напротив, в динамике было выявлено значимое повышение ПТГ и достоверное снижение уровня ионизированного кальция, свидетельствующее о нарастании кальциевой недостаточности на фоне дефицита эстрогенов (табл. 3). Позитивное влияние ЭГТ на баланс кальция объясняется взаимодействием эстрогенов со специфическими рецепторами в почках, способствующим повышению активности фермента 1α -гидроксилазы и, как следствие, активации синтеза $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Это приводит к улучшению абсорбции кальция в кишечнике и подавлению гиперпродукции ПТГ [11].

На этапе скрининга у пациенток обеих групп было отмечено незначительное повышение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП (табл. 4), что в целом характерно для периода постменопаузы [5]. После назначения фемостона 1/5 наблюдалось повышение холестерина ЛПВП через 6 и 12 месяцев как по сравнению с исходными показателями, так и в сравнении с контролем (табл. 4). Кроме того, у лечившихся женщин был выявлен существенно более низкий уровень триглицеридов по сравнению с контролем через 12 месяцев ($p < 0,01$) и отмечено достоверное уменьшение значений коэффициента атерогенности через 6 и 12 месяцев как по сравнению с исходным уровнем, так и с группой сравнения (табл. 4). Обращает на себя внимание существенное повышение у нелеченых пациенток уровня общего холестерина и триглицеридов через 12 месяцев ($p < 0,05$) и коэффициента атерогенности через 6 и 12 месяцев ($p < 0,05$) (табл. 4).

Как известно, лечение препаратами эстрогенов сопровождается положительным влиянием на соотношение липидных фракций крови: снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и повышением уровня холестерина ЛПВП, что, по некоторым данным, способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний в менопаузе [17]. В исследовании В. Pronel с соавт. (2002) на группе из 112 женщин было продемонстрировано, что применение низкодозированных препаратов 17β -эстрадиола и дидрогестерона также способствует снижению уровня холестерина ЛПНП [23]. Отчасти это объясняется тем, что дидрогестерон, входящий в состав фемостона, не обладает присущей большинству прогестагенов андрогенной активностью

и, следовательно, не ослабляет положительного влияния эстрадиола на сердечно-сосудистую систему [14]. В нашей работе не было получено значимого снижения уровня холестерина ЛПНП, причиной чего могут быть низкие дозы эстрогенов в составе исследуемого препарата и малая исследуемая выборка. Тем не менее, были отмечены достоверное повышение антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП и снижение коэффициента атерогенности, что подтверждает возможность низкодозированных препаратов ЭГТ на основе 17β -эстрадиола и дидрогестерона корректировать дислипидемические нарушения у женщин в климактерии.

По результатам исследования фемостон 1/5 показал высокую эффективность и в отношении вегетативных и урогенитальных симптомов эстрогенной недостаточности: общий показатель ММИ существенно снизился уже в течение одного месяца ($p < 0,001$) и к концу лечения уменьшился в среднем в 2,4 раза ($p < 0,001$) (рис. 4). Нейровегетативные проявления климактерического синдрома, и, в частности, приливы, также стали менее выражены уже через месяц терапии ($p < 0,001$, рис. 5). К середине периода лечения приливы у больных были полностью купированы, притом что в контроле наблюдался значимый рост числа приливов жара к лицу и верхней половине туловища ($p < 0,05$, рис. 6). Психосоциальный статус лечившихся пациенток улучшился через полгода терапии ($p < 0,05$, рис. 7).

Урогенитальные симптомы эстрогенной недостаточности в группе лечения исходно были выражены значительно сильнее, чем в контроле ($p < 0,05$, рис. 8), однако уже через месяц приема фемостона 1/5 урогенитальные жалобы достоверно уменьшились (в 1,8 раза, $p < 0,001$). Через 9 месяцев проявления атрофического вагинита и уродинамические нарушения у женщин первой группы присутствовали в значительно меньшей степени, чем в контроле ($p < 0,01$), а через 12 месяцев — практически не беспокоили (рис. 8).

Дефицит эстрогенов замедляет митотическую активность парабазального эпителия и, следовательно, пролиферацию эпителия в мочеполовом тракте. В частности, во влагалище эти процессы сопровождаются снижением кровообращения до ишемии различной степени выраженности, чем объясняются появление сухости и диспареунии. Кроме того, возникает атрофия уретры и гладкой мускулатуры нижних отделов мочевыводящих путей, клинически проявляющаяся поллакиурией, цисталгией и другими уретральными симптомами [5]. Применение ЭГТ, по данным исследований, значительно снижает частоту и выраженность данных расстройств и улучшает качество жизни женщин в постменопаузе [7, 18]. Низкие дозы 17β -эстрадиола (1 мг), применяемые в монофазном режиме, также значимо облегчают проявления урогенитальных симптомов менопаузы [15, 20].

Переносимость фемостона 1/5 в целом была хорошей. У одной больной препарат был отменен через 2 месяца в связи с дисфункциональным маточным кровотечением. На фоне терапии не было отмечено значимых колебаний артериального давления и прибавки массы тела (средняя динамика ИМТ в группе лечения составила $0,07 \text{ кг/м}^2$ за 12 месяцев, $p = 0,8$). Также не было зафиксировано изменения уровня инсулина, С-пептида и гликированного гемоглобина крови, которые находились в пределах нормальных значений как исходно, так и при исследовании в динамике через 6 и 12 месяцев. Применение препаратов ЭГТ, содержащих в качестве прогестагенного компонента производные 19-нортестостерона или медроксипрогестерон-ацетата, может сопровождаться прибавкой массы тела и ухудшением углеводного обмена за счет сопутствующих глюкокортикоидного, андрогенного и минералкортикоидного эффектов. В отличие от вышеуказанных прогестагенов, дидрогестерон оказывает только прогестагенное действие, в связи с чем терапия фемостоном у большинства пациенток не приводит к повышению инсулинрезистентности и увеличению массы тела. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии фемостона на

гомеостаз глюкозы и массу тела у пациенток с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа [6].

Таким образом, терапия микродозированным препаратом ЭГТ фемостон 1/5 предотвращает потерю МПК и замедляет интенсивность костного ремоделирования у женщин в постменопаузе, эффективно купирует климактерические и урогенитальные нарушения, а также улучшает показатели липидного спектра крови. В связи с высокой эффективностью и минимальным риском осложнений назначение микродозированных препаратов ЭГТ, вероятно, должно быть приоритетным в случае решения вопроса о применении эстрогенных препаратов для коррекции симптомов эстрогенной недостаточности в периоде климактерия.

Таблица 1.

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Исследуемые группы	
	Фемостон 1/5 (n=16)	Контроль (n=10)
Возраст, годы	54,8±5,59	56,7±4,11
Длительность менопаузы, годы	6,81±4,59	11,5±8,09
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8±4,08	28,5±4,91
ММИ, баллы	22,4±5,93	26,2±9,57
Среднее число приливов в сутки	6,88±4,83	9,00±8,23
Нейро-вегетативные климактерические симптомы, баллы	14,8±4,42	17,4±6,43
Психо-эмоциональные климактерические симптомы, баллы	1,13±0,34	6,30±3,13
Урогенитальные симптомы, баллы	2,93±1,62 *	1,00±0,67
Болевой синдром в спине, баллы	2,44±1,21	2,70±1,49
МПК, Т-критерий (СО)	L2-L4	-1,89±1,34
	Проксимальный отдел бедра	-1,37±1,07
	Шейка бедра	-1,84±0,77
	Область Варда	-2,14±0,81
	Трохантер	-1,78±1,17
	Дистальный отдел предплечья	-1,29±1,11
		-1,28±1,61

* $p<0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 2.

Динамика МПК (г/см²) в исследуемых группах

Область исследования	Фемостон 1/5			Контроль		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
L2-L4	0,972 ±0,16	1,016 ±0,16**	1,023 ±0,16**	0,962 ±0,14	0,971 ±0,18	0,885 ±0,33
Проксимальный отдел бедра	0,840 ±0,13	0,852 ±0,13*	0,858 ±0,13**	0,890 ±0,14	0,881 ±0,14*	0,878 ±0,12*
Шейка бедра	0,810 ±0,09	0,820 ±0,09	0,823 ±0,09	0,842 ±0,11	0,848 ±0,11	0,843 ±0,12 #
Область Варда	0,633 ±0,11	0,642 ±0,09	0,652 ±0,09 #	0,666 ±0,09	0,653 ±0,08**	0,653 ±0,09*
Трохантер	0,667 ±0,11	0,685 ±0,11*	0,688 ±0,10**	0,696 ±0,13	0,714 ±0,08	0,714 ±0,08
Дистальный отдел предплечья	0,415 ±0,06	0,417 ±0,06	0,417 ±0,06	0,416 ±0,06	0,407 ±0,09	0,409 ±0,10

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем

$p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с 6-м мес. лечения

Таблица 3.

Изменения показателей кальций-фосфорного обмена

Показатели	Фемостон 1/5			Контроль		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л	2,31 ±0,12	2,27 ±0,15	2,31 ±0,12	2,25 ±1,12	2,25 ±0,10	2,22 ±0,11

Кальций ионизированный в сыворотке, ммоль/л	1,25 ±0,05	1,24 ±0,05	1,23 ±0,08	1,23 ±0,04	1,21 ±0,03a	1,21 ±0,03 a
Фосфор неорганический в сыворотке, ммоль/л	1,22 ±1,19	1,17 ±0,16	1,07 ±0,35 #	1,29 ±0,22	1,31 ±0,19	1,34 ±0,22
ПТТ, мг/мл	72,7 ±23,2 #	58,2 ±12,8 a	52,9 ±12,5 b d	46,9 ±13,4	50,9 ±11,1 a	54,9 ±10,5 c d
Кальций/креатинин мочи	0,03 ±0,01	0,04 ±0,06	0,02 ±0,01 a #	0,04 ±0,02	0,04 ±0,02	0,06 ±0,06
Экскреция кальция в суточной моче, моль/сут	3,90 ±2,54	3,94 ±2,39	4,22 ±2,36	3,34 ±1,74	3,04 ±1,15	2,92 ±1,22

$ap<0,05$, $bp<0,01$, $cp<0,001$ по сравнению с исходным уровнем;

$dp<0,01$ по сравнению с 6-м мес. лечения

$p<0,05$, # $p<0,01$ по сравнению с контролем

Таблица 4.

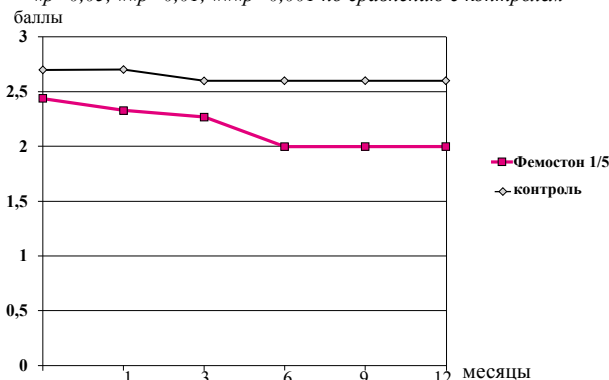
Изменения показателей липидного спектра крови

Показатели	Фемостон 1/5			Контроль		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
Общий холестерин, ммоль/л	5,80 ±0,75	5,89 ±0,63	5,92 ±0,64	5,91 ±0,92	6,06 ±1,09	6,36 ±0,89 a c
Триглицериды, ммоль/л	1,06 ±0,38	1,24 ±0,69	0,99 ±0,32 #	1,16 ±0,43	1,29 ±0,63	1,54 ±0,57 a
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,65 ±0,85	3,66 ±0,83	3,51 ±0,65	3,56 ±0,61	3,76 ±0,76	3,86 ±0,65
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,59 ±0,41	1,79 ±0,39 a #	2,08 ±0,63 a #	1,47 ±0,53	1,44 ±0,45	1,41 ±0,49
Коэффициент атерогенности	2,94 ±1,23	2,41 ±0,83 a #	2,03 ±0,68 b c ###	3,19 ±0,90	3,43 ±1,05 a	3,79 ±1,08 a

$ap<0,05$, $bp<0,01$ по сравнению с исходным уровнем;

$cp<0,05$, по сравнению с 6-м мес. лечения

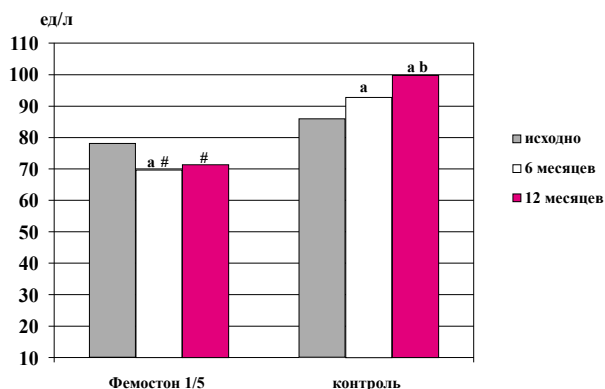
$p<0,05$, ### $p<0,01$, ### $p<0,001$ по сравнению с контролем



* $p<0,001$, ** $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем

Рис. 1.

Динамика болевого синдрома в спине



$ap<0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

$bp<0,05$ по сравнению с 6 мес. лечения;

$p<0,01$ по сравнению с контролем

Рис. 2.

Изменение активности общей щелочной фосфатазы в исследуемых группах

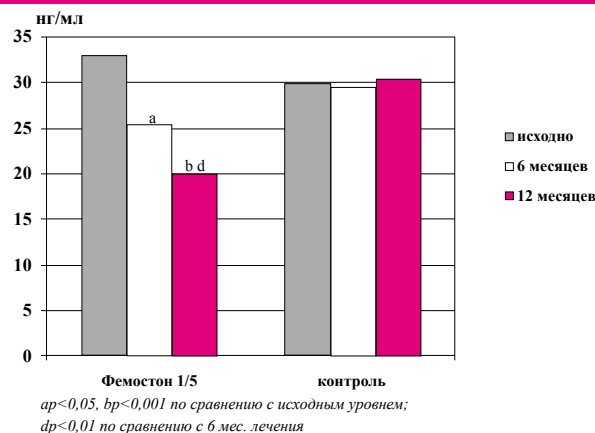


Рис. 3.

Динамика уровня остеокальцина

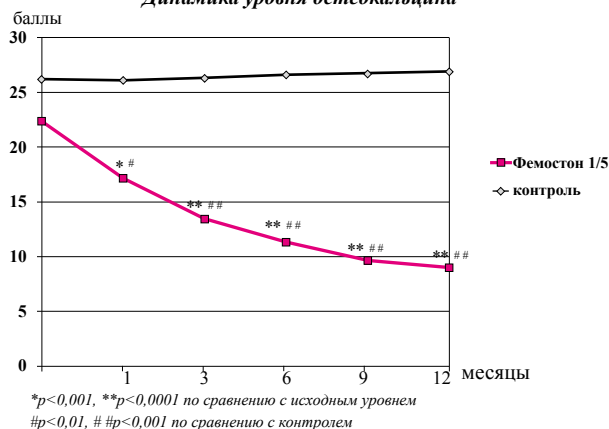


Рис. 4.

Скорость изменения модифицированного менопаузального индекса на фоне терапии фемостонем 1/5

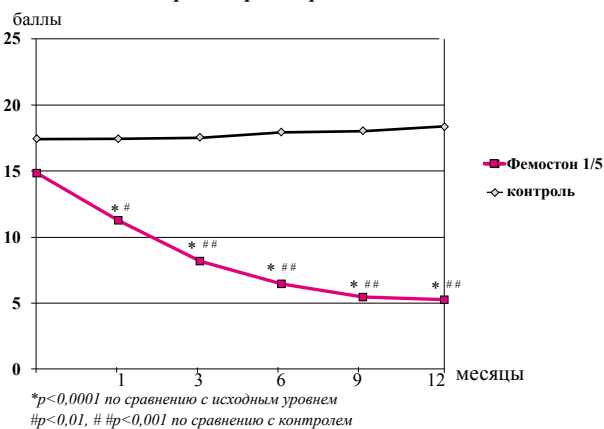


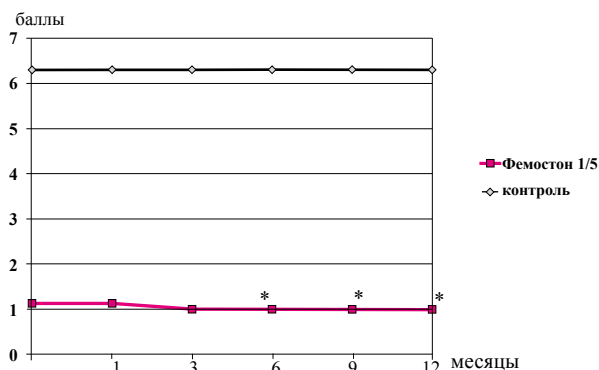
Рис. 5.

Динамика нейро-вегетативных климактерических симптомов



Рис. 6.

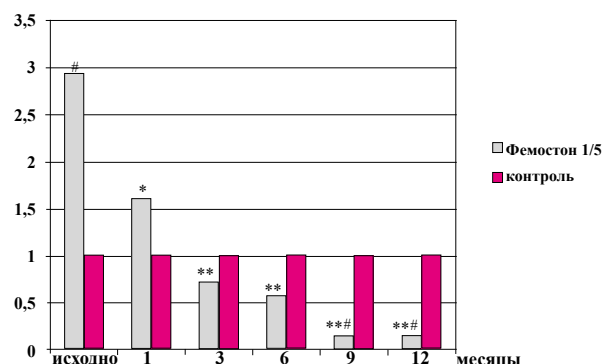
Скорость купирования приливов на фоне терапии фемостонем 1/5



*p<0,05 по сравнению с контролем

Рис. 7.

Динамика выраженности психо-астенических климактерических симптомов



*p<0,01, **p<0,001 по сравнению с исходным уровнем

#p<0,01 по сравнению с контролем

Рис. 8.

Изменение выраженности урогенитальных симптомов при лечении фемостонем 1/5

ВЫВОДЫ

1. Применение микродозированного препарата ЭГТ фемостон 1/5 в течение 12 месяцев у женщин с постменопаузальной остеопенией способствует повышению МПК в позвоночнике на 5,2% ($p<0,01$), в проксимальном отделе бедра — на 2,1% ($p<0,01$) и в трохантере — на 3,1% ($p<0,01$). Прирост МПК сопровождается уменьшением уровня неорганического фосфора в плазме и экскреции кальция с мочой, косвенно свидетельствующим об ослаблении костной резорбции, снижением концентрации маркеров костеобразования и нормализацией уровня паратиреоидного гормона.

2. Терапия фемостонем 1/5 улучшает соотношение липидных фракций крови — повышает уровень холестерина ЛПВП и снижает концентрацию триглицеридов, что способствует уменьшению коэффициента атерогенности.

3. Микродозированная ЭГТ эффективно уменьшает выраженность урогенитальных и нейровегетативных климактерических симптомов (в частности, приливов) в течение первого месяца лечения, психоэмоциональных нарушений — через 6 месяцев. Все это способствует повышению качества жизни женщин в менопаузе, что выражается в значительном снижении ММИ — в 2,4 раза к концу курса лечения ($p<0,001$).

4. Терапия фемостоном 1/5 характеризуется хорошей переносимостью, при этом применение препарата не способствует прибавке массы тела и не влияет на показатели углеводного обмена и АД.

SUMMARY

Although the minimal dose of 17 β -estradiol in hormone replacement regimens was originally considered to be 2 mg/day, it is now increasingly accepted that a lower dose of 1 mg/day is effective in protecting women from the detrimental effects of the menopause and has a better safety profile. The aim of this study was to investigate effectiveness and tolerability of minimal dose of hormone replacement therapy (HRT) – femoston 1/5 in postmenopausal women with spine osteopenia.

Study comprised 26 postmenopausal women aged 45–65 years with T-score L2–L4 <1.0 and >2.5 SD. Treated group consisted of 16 women (average age 54.8 $\pm$ 5.59 years and postmenopausal age 6.81 $\pm$ 4.59 years) received femoston 1/5 (17 β -estradiol 1 mg/daily continuously combined with dydrogesterone 5 mg/daily) for 12 months. Control group included 10 subjects (average age 56.7 $\pm$ 4.11 years and postmenopausal age 11.5 $\pm$ 8.09 years). BMD and biochemical parameters were measured at baseline and in 6 and 12 months and climacteric symptoms were assessed at baseline and in 1, 3, 6 and 12 months.

The increase in BMD were seen in lumbar spine +5.2%, total proximal femur +2.1% and trochanter +3.1% ($p<0.01$ vs. baseline in 12 months) in treated group. BMD significantly decreased in total proximal femur -1.3% and Ward's triangle -2% ($p<0.05$ vs. baseline in 12 months) and in femoral neck -0.6% ($p<0.01$ vs. baseline in 6 months) in control group. There was a lowering in PTH from 72.7 $\pm$ 23.2 to 58.2 $\pm$ 12.8 ($p<0.05$), alkaline phosphatase from 78.2 $\pm$ 21.1 to 69.8 $\pm$ 19.1 U/l ($p<0.05$ vs baseline, $p<0.01$ vs control) and osteocalcin from 33.0 $\pm$ 10.1 to 25.4 $\pm$ 9.28 ng/ml ($p<0.05$) in treated group in 6 months. We also found an increase in PTH from 46.9 $\pm$ 13.4 to 54.9 $\pm$ 11.1 pg/ml ($p<0.05$) and alkaline phosphatase from 86.0 $\pm$ 15.6 to 100.0 $\pm$ 15.0 U/l ($p<0.05$) in 6 months in controls. Treatment with femoston 1/5 improved blood lipid panel and acute climacteric symptoms. Modified menopausal index significantly diminished in the first month of the therapy ($p<0.001$). Tolerability of HRT was satisfactory.

Conclusions: The lower dose of oestrogen effectively increases BMD, lowering bone turnover, and improves calcium homeostasis, blood lipid profile and acute climacteric symptoms in postmenopausal women with osteopenia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан В.Е., Вихляева Е.М., Зайдиева Я.З. и соавт. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия) // М.—1996. 64 с.
2. А.В. Древал, Л.А. Марченкова, Е.Ю. Полякова, И.В. Крюкова, Р.С. Тишенина, Н.Д. Гаспарян, Д.В. Григорьева, А.В. Королева. Эффективность фемостона в лечении менопаузального синдрома у женщин, получающих кортикостероидную терапию // Остеопороз и остеопатии, 2003. № 2. С. 14—18.
3. А.В. Древал, Л.А. Марченкова, Е.Ю. Полякова, И.В. Крюкова, Р.С. Тишенина, Н.Д. Гаспарян, Д.В. Григорьева, А.В. Королева. Опыт лечения препаратом фемостон женщин в перименопаузе, получающих пероральную кортикостероидную терапию // Акушерство и женские болезни, СПб—2004. №2, С. 55—59.
4. А.В.Древал, Л.А.Марченкова, Р.С.Тишенина, Б.И.Минченко, Г.А.Онопrienko, В.И.Шумский, И.А.Комиссарова, Я.Р.Нарциссов. Комбинация заместительной гормональной терапии с препаратами естественных метаболитов (глицином и лимонтаром) в лечении менопаузального синдрома // Проблемы эндокринологии, 1999. №4. С.19—24.
5. Медицина климактерия. Под редакцией Сметник В.П. // Ярославль. «Издательство Литера». 2006. 847 с.
6. Шестакова И.Г., Сметник В.П. Влияние ЗГТ препаратом Фемостон 2/10 на массу тела и углеводный обмен у женщин в перименопаузе. // Проблемы репродукции. 2001. т. 7. №2

7. Amy J.J. Femoston: effects on bone and quality-of-life // Eur Menop J. 1995. V.2. P. 16—22.
8. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2004. V.14. P. 1704—1712.
9. Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women // Maturitas. 2004. V. 48. P. 197—207.
10. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHY randomized trial // JAMA. 2003. V.290/ P. 1729—1738.
11. Dambacher M.D., Schacht E., Scharia S. Alfacalcidol // ed. Veenman Drukkers. 1998., 67.p.
12. Delmas P.D., Confavreux E., Garnero P. et al. A combination of low doses of 17 β E2 and NETA prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women // Osteoporosis Int. 2000. V. 11. P.177—187.
13. De Valk-De Roo G.W., Netelenbos J.C., Peters-Muller IRA et al. Continuously combined hormone replacement therapy and bone turnover: the influence of dydrogesterone dose, smoking and initial degree of bone turnover // Maturitas. 1997. V. 28. P. 153—162.
14. Gelfand M.M., Fugere P., Bissonnette F. et al. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology, and bleeding // Menop. 1997. V. 4. P. 10—18.
15. Gelfand M., Fugere P., Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 β -oestradiol and dydrogesterone (femoston); results from a one-year study in postmenopausal women // Maturitas. 1997. V. 26. P. 125—132.
16. Grady D., Brown J.S., Vittinghoff E. et al. HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study // Obstet. Gynecol. 2001. V. 97. P. 116—120.
17. Hanggi W., Lippuner K., Rieser W. et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimes on serum lipids and lipoprotein(a): a randomized study // Br J Obst Gynaecol. 1997. V. 104. P. 708—717.
18. Kenemans P. Menopause, hormone replacement therapy and menopausal symptoms // J Epidemiol Biostat. 1999. V.4. P. 141—146.
19. Lees B., Stevenson J.C. The Prevention of Osteoporosis Using Sequential Low-Dose Hormone Replacement Therapy with Estradiol-17 β and Dydrogesterone // Osteoporosis International. 2001. V. 12. P. 251—258.
20. Nilsson K., Heimer G. Low-dose 17 β -oestradiol during maintenance therapy — a pharmacokinetic and pharmacodynamic study // Maturitas. 1995. V. 21. P. 230—245.
21. Nordin B.E.C. et al. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh, 1976. P.469—500.
22. Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. 2003. V. 18. P. 955—959.
23. Porne B., Chevallier O., Netelenbos J.C. Oral 17 β -estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women // Menopause. 2002. V. 9, N. 3, P. 171—178.
24. Prelevic G.M., Bartram C., Wood J., et al. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progestagen therapy in postmenopausal women. // Gynecol. Endocrinol. 1996. V. 6. P. 413—420.
25. Ralston S.H. Analysis of gene expression in human bone biopsy by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. // J. Bone Mineral Research. 1994. V.9. P. 883—890.
26. Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C.L. et al. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) // Maturitas. 2004. V. 48. P. 307—320.
27. Stevenson J.C., Teter P., Lees B. 17 β -Estradiol (1mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women // Maturitas. 2001. V. 38. P. 197—203.
28. Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. // Endocr. Rew. 2002. V.23. P.529—539.