



**И.Е. Зазерская,
Л.В. Кузнецова**

Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

■ В статье представлен литературный обзор современных представлений о роли и месте терапии эстрогенами и эстроген-гестагенными препаратами в профилактике потерь костной массы у женщин в постменопаузе. Продемонстрирована сохраняющая свое значение высокая эффективность ЗГТ в профилактике остеопороза и его осложнений в области позвоночника и в меньшей степени — бедра. Освещены вопросы побочных эффектов ЗГТ с позиции рандомизированных исследований.

■ **Ключевые слова:** постменопауза; остеопороз; остеопения; ЗГТ; ЭТ; прогестагены; эстрогены; МПКТ; переломы

Целью настоящей работы явились поиск и оценка результатов исследований, посвященных влиянию эстроген-гестагенной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или терапии эстрогенами (ЭТ) на костную ткань у женщин в постменопаузе, имеющих нормальную или сниженную минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Использована база данных PubMed, Medline с 01.01.2002 по 30.07.2004 гг. В обзор включены только те исследования, которые соответствуют критериям достоверности по программе *Revier Manager 4.2. лаборатории Кокрановского содружества (Cochran Controlled Register)*. Прежде всего мы опирались на данные первоисточников: рандомизированных контролируемых исследований (класс А), а также когортных исследований (класс В), нерандомизированных популяционных или случай-контроль (класс С). Во вторую очередь проанализированы данные мета-анализов, систематических обзоров и программных документов (класс Д).

Для поиска использованы ключевые слова: постменопауза, остеопороз, остеопения, ЗГТ, ЭТ, прогестагены, эстрогены, МПКТ, переломы.

Всего найдено 870 ссылок, из них соответствовало критериям Cochrane 156. Выделено 26 рандомизированных исследований (класс А), из них в обзор включены 24.

Критерии включения рандомизированных исследований в обзор:

- оценка костного обмена в популяции постменопаузальных женщин;
- оценка МПКТ с помощью двухфотонной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) или компьютерной томографии (КТ), имеющей специальную программу для оценки МПКТ, либо на основании гистоморфометрии;
 - возраст участниц 45–70 лет;
 - исходная МПКТ участниц соответствующая норме, остеопении или остеопорозу по критериям ВОЗ;
 - группы пациенток не менее 30 человек;
 - длительность лечения не менее 12 месяцев;
 - применение натуральных форм эстрогенов: конъюгированных эстрогенов (КЭ), эстрадиола валерата или 17-эстрадиола в стандартных и минимальных дозах;
 - применение пероральной, трансдермальной и эндоназальной форм эстрогенов;
 - использование прогестагенов всех типов;
 - наличие группы контроля («пустышки», препараты кальция и/или витамина D, либо группы сравнения с применением препаратов других групп — бисфосфонатов, кальцитонина — для лечения остеопороза).

Критерии исключения рандомизированных исследований из обзора: исключены две статьи по причине недостаточной выборки пациенток и недоступности оригинала статьи.

Литературные данные по использованию эстрогенов в ранней менопаузе в целях профилактики быстрых потерь МПКТ представлены достаточно широко. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы у женщин в постменопаузе, но и увеличивает МПКТ у 95% женщин в постменопаузе [49]. На рис. 1 и 2 обобщены данные приведенных рандомизированных исследований. Ни один из авторов не указывает на снижение или остановку в динамике МПКТ на фоне ЗГТ. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника от 2 до 6% за 12 месяцев (рис. 1). В приведенных рецензированных рандомизированных исследованиях отчетливо заметен более слабый эффект ЗГТ на область бед-

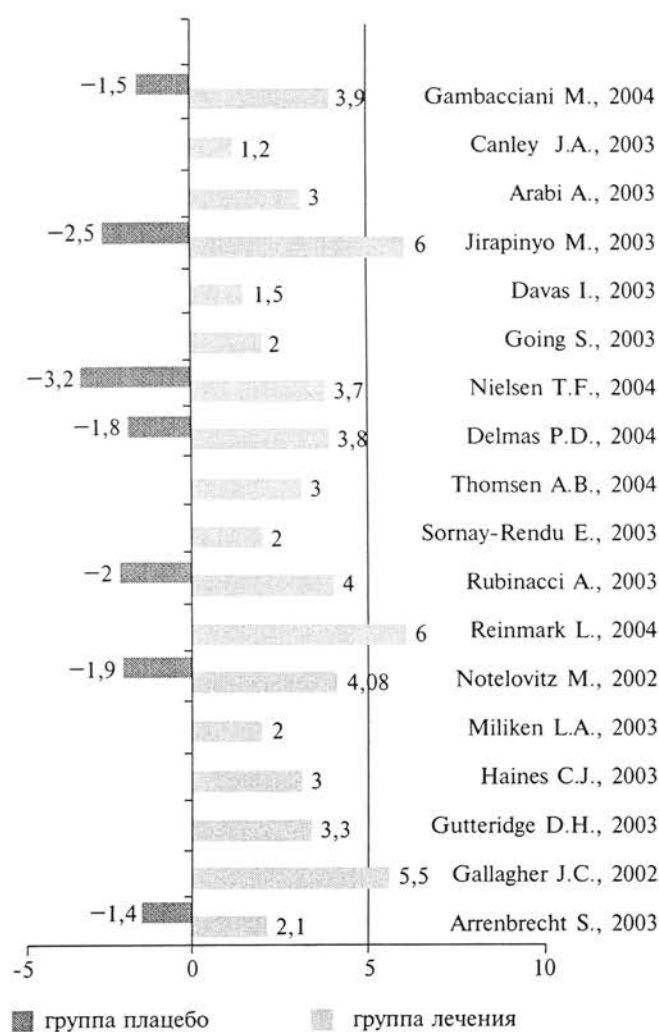


Рис. 1. Динамика МПКТ (% DEXA за 12 мес) в поясничном отделе позвоночника при применении ЗГТ по данным рандомизированных исследований

ра. На рис. 2 продемонстрировано стойкое увеличение МПКТ в области бедра при применении эстрогенов, но максимальные цифры не превышают 3% прибавки в год. Интересно, что эффект ЗГТ выше у женщин с более низкой исходной МПКТ (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например, длительно курит [8, 16, 49].

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если имеет место ее раннее начало непосредственно в менопаузе. В связи с этим особенно интересны работы, указывающие на выраженное позитивное влияние ЗГТ на МПКТ у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным М. Gambacciani (2003) и D.H. Gutteridge (2003), у женщин в поздней постменопаузе МПКТ в поясничном отделе за 12 месяцев увеличилась на 3–5%.

В ряде исследований в качестве группы сравнения для оценки эффективности ЗГТ включались пациентки, активно занимающиеся физическими упражнениями. Изолированно ис-

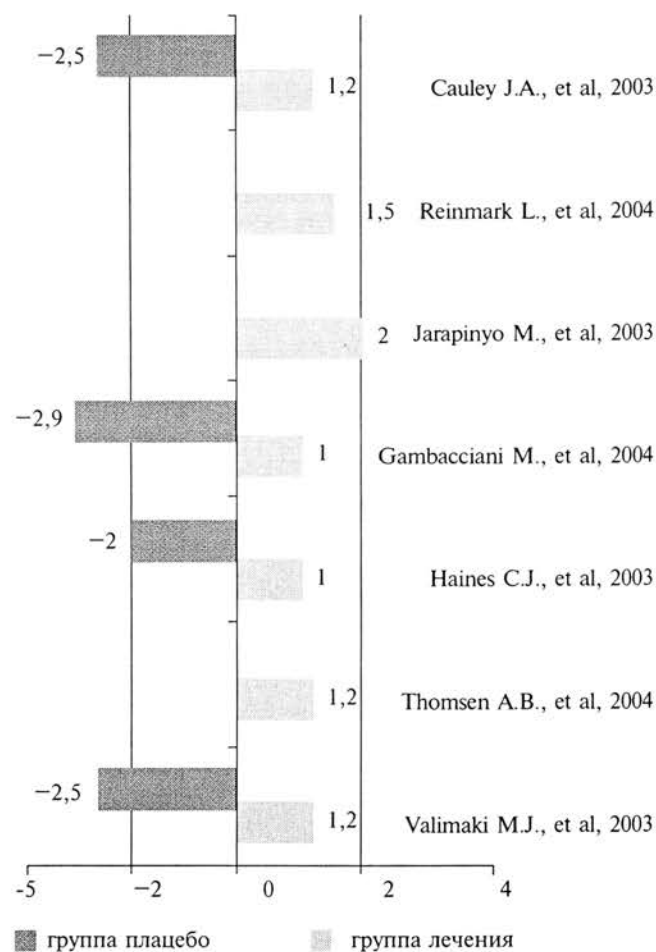


Рис. 2. Динамика МПКТ (% DEXA за 12 мес) в бедре при применении ЗГТ по данным рандомизированных исследований

пользуемая физическая нагрузка имеет лишь локальный эффект: снижает местную потерю МПКТ [38]. При добавлении к физическим упражнениям препаратов кальция можно добиться торможения потерь МПКТ в поясничном отделе позвоночника и увеличения минеральной плотности в бедре на 1% за 12 месяцев [23]. При сочетании физической активности с ЗГТ и сбалансированной по кальцию диетой прирост МПКТ составляет 3–4% в поясничном отделе и 2,5–3% в бедре за 12 месяцев лечения [60]. Необходимость присоединения препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) к проводимой гормонотерапии подчеркивается почти всеми авторами применительно для данной зоны скелета [23, 38, 60].

Именно на основании положительной динамики МПКТ на фоне ЗГТ в заключениях авторов прослеживаются похожие мысли: «ЗГТ надежно предотвращает потери минералов костной ткани и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе» [8]; «ЗГТ достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПКТ» [29]; «ЗГТ не только останавливает потери МПКТ, но и создает запас прочности кости» [34].

Данные, приведенные в мета-анализах, касаются более ранних исследований (с 1966 по 2001 гг.), которые также подтверждают однонаправленные действия ЗГТ на МПКТ, коррелирующие с длительностью терапии [40, 57, 63].

Однако основным критерием эффективности терапии или профилактики развития остеопороза является снижение риска переломов в рандомизированной группе. Работ, ставящих подобную задачу при использовании ЗГТ, очень мало. По-видимому, это потому, что дизайн исследований, направленных на профилактику постменопаузального остеопороза, подразумевает включение здоровых женщин в постменопаузе и имеет длительность 12–24 месяцев. А в трайлах, где скринируют пациенток в поздней постменопаузе, в том числе и с остеопенией, оценка риска переломов чаще не первоочередная задача. Из 26 проанализированных работ только 5 исследований длительностью больше 3 лет ставили задачу оценки риска переломов у женщин в постменопаузе и пока не подвели итоги по данному показателю [11, 21, 29, 37, 48]. Лишь анализ результатов одной из ветвей исследования WHI, использовавшей эстроген + прогестаген в течение 3 лет, демонстрирует снижение риска переломов бедра и позвоночника на 34% [11]. R.M. Randell и соавт. (2002) указывают на снижение на фоне ЗГТ относительного риска

переломов бедра с 0,69 до 0,49, предплечья — с 0,67 до 0,53, в целом по скелету — с 0,62 до 0,41. Также следует упомянуть крупные рандомизированные исследования предыдущих лет (*PEPI trial*, *Heart and Estrogen/progestin replacement Study (HERS)*), достоверно подтверждающие эффективность ЗГТ в профилактике переломов различных локализаций [1, 24]. В приведенном G. Wells (2003) мета-анализе на основании рецензий 57 рандомизированных исследований с 1966 по 1999 гг. показано, что применение ЗГТ в течение 5 лет снижает риск переломов позвоночника в среднем на 34% и переломов других локализаций — на 13%. В мета-анализе D.J. Torgerson (2001) имеется ссылка на работу, демонстрирующую эффект ЗГТ на МПКТ в течение 10 лет наблюдения. Авторы утверждают, что длительное применение ЗГТ у женщин после овариэктомии снижает риск переломов бедра на 75%. Однако многие исследования не подтверждают позитивный эффект ЗГТ на количество переломов. Большинство данных исследований краткосрочные и нерандомизированные. Значимым в этом плане будет публикация окончательных результатов таких крупных рандомизированных исследований, как *Women's Health Initiative (WHI)*, *Women's International Study of Long-Duration Estrogen after Menopause (WISDOM)* [6, 11, 12, 26].

Анализируя заключения авторов рецензированных нами рандомизированных исследований последних лет, следует подчеркнуть, что большинство рекомендаций сводится к применению ЗГТ в целях профилактики остеопороза. Нами не обнаружено рекомендаций к применению изолированной ЗГТ для лечения постменопаузального остеопороза. Работы, сравнивающие эффект эстрогенов с бисфосфонатами или кальцитонинами, утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза [15, 19]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ алендроната или кальцитриола совместно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза.

Следует отметить, что мы не ставили задачу оценки влияния ЗГТ на костный метаболизм на основании биохимических маркеров. Однако почти все приведенные нами рандомизированные исследования демонстрируют однонаправленную динамику в концентрации маркеров костного обмена в группах лечения. Регистрируется достоверное снижение показателей, отражающих остеорезорбцию и умеренное повышение факторов, характеризующих остеосинтез [14, 16, 30, 41, 60, 61].

Особую ценность представляет рандомизированное исследование E.P. Paschalis и соавт. (2003), подтверждающее положительный эффект эстро-

генов на костный матрикс на основании гистоморфометрии. Авторами обнаружено увеличение процента минералов в структуре балок костной ткани и количества кросс-секций коллагена на фоне ЗГТ. Также результаты данного трайла демонстрируют достоверные признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества остеокластических эрозивных поверхностей после 24 месяцев использования ЗГТ.

Известно, что протективный эффект эстрогенов на МПКТ заканчивается в момент прекращения терапии. Показатели, характеризующие костный баланс в период отмены терапии, соответствует таковым в ранней менопаузе [54]. В связи с этим позволим заметить, что большое значение имеет длительность гормональной терапии, поскольку самые тяжелые переломы в большинстве своем происходят после 65 лет [1, 3, 5, 62].

Считаем необходимым выделить исследование K.V. Menon и соавт. (2003), оценивающее эффективность трансдермальной формы ЗГТ в лечении остеопороза в постменопаузе у женщин с биллиарным циррозом. Показана достоверно меньшая потеря МПКТ в позвоночнике на фоне ЗГТ.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального остеопороза. Очевидно, это связано с двумя причинами: прогрессом в фармакологической промышленности и практическим интересом к низким, нестандартным дозам эстрогенов в связи с известными побочными действиями стандартных доз гормона. С.J. Haines (2003) и M. Notelovitz (2002) указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчеркивая эффективность низких доз в профилактике остеопороза [20]. Применение 1 мг эстрадиола через рот [8] или 0,3 мг конъюгированных эстрогенов [22, 48] или 0,025 мг трансдермально [43] ежедневно является достаточным для торможения потерь МПКТ [51]. Однако в мета-анализе G.Wells (2003) имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне остеопороза эффективны лишь стандартные дозы эстрогенов.

Достаточно широко известно, что форма применения эстрогенов принципиального значения для скелета не имеет [41, 61]. Однако P.D. Delmas (2004) на основании рандомизированного исследования подчеркивает, что пульс-терапия эндоназальной аппликацией эстрадиола эффективнее, чем трансдермальная для повышения МПКТ в постменопаузе.

Роль прогестагена в протективном эффекте эстрогенов на костный обмен обсуждается. По данным исследований, включенных в наш обзор,

не выявлено большого значения типа прогестагена для динамики МПКТ [21, 56]. Хотя ряд исследований прошлых лет указывает на более выраженный положительный эффект производных С19-норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костную ткань [31, 57].

Применение препарата из группы селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (STEAR) у женщин в постменопаузе способствует стабильному повышению МПКТ. Новыми являются результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность разных доз препарата (2,5 и 1,25 мг) для профилактики остеопороза в ранней постменопаузе [22]. Доказан дозозависимый эффект STEAR на МПКТ в постменопаузе и продемонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления остеорезорбции. В исследовании A. Agabi и соавт. (2003) подтверждается эффективность низких доз STEAR для увеличения МПКТ, которая значительно коррелирует с нарастанием индекса массы тела на фоне лечения.

Несмотря на то что основной целью данного систематического обзора явилась оценка влияния ЗГТ на костный обмен, мы не можем не коснуться вопроса побочных эффектов применения эстрогенов. Именно негативные эффекты эстрогенов ограничивают их длительное применение, столь необходимое для стойкого увеличения МПКТ и создания запаса прочности кости. Раннее крупное проспективное исследование HERS позволило сделать вывод, что ЗГТ не обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему для женщин, уже имеющих заболевания этой сферы. Исследование WEST показало увеличение числа инсультов на фоне ЗГТ [1]. WHI убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в профилактике переломов, однако указало на увеличение частоты тромбоэмболий, инсультов и рака молочной железы в группе лечения. Опубликовано много анализов результатов данного исследования, объясняющих причины негативных проявлений применения ЗГТ. Указывается поздний возраст участниц, исходно отягощенный анамнез по раку молочной железы, имеющиеся болезни сердечно-сосудистой системы на момент начала исследования. Также обсуждается вопрос неблагоприятного влияния медроксипрогестерона ацетата, нейтрализующего положительный эффект эстрогенов. Однако нельзя не принять во внимание, что применение ЗГТ больше 5 лет повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 22% (доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,49). Данный негативный эффект не подтвержден при применении эстрогенов без гестагенного компонента (уровень опасности 0,91 при ДИ 0,72–1,15)

[64]. Риск тромбозов (глубоких вен и легочных) увеличивается на 21% при длительном использовании ЗГТ в постменопаузе [2, 32, 33]. Возможно увеличение встречаемости деменции на фоне ЗГТ [39]. В ряде исследований подтверждается вероятность клинических проявлений холецистита в первые 5 лет применения ЗГТ [9, 27, 39]. Длительное применение ЗГТ повышает риск развития рака молочной железы. По данным WHI, после 5,2 лет ЗГТ происходит увеличение риска инвазивного рака молочной железы на 26% (ДИ 1,00–1,59), что составляет в абсолютных цифрах 38 случаев в группе ЗГТ против 30 в группе плацебо, т. е. 8 случаев на 10 000 человек в год. Следует отметить, что различий в частоте локализованных форм рака не отмечено [10, 64]. Результаты WHI-исследования, так же как и более ранние работы, позволяют сделать вывод, что гестагенный компонент в ЗГТ повышает шансы развития рака молочной железы [10, 46, 52, 64]. Противоречивы данные о развитии рака яичника на фоне ЗГТ. Одни работы утверждают увеличение риска [36, 50, 55], другие — отрицают [13, 53]. Комбинированная ЗГТ, имеющая в своем составе гестаген не менее 10 дней аппликации приводит к уменьшению риска рака эндометрия [25]. Столь же благоприятная ситуация с выявлением колоректального рака на фоне ЗГТ [28].

В связи с указанными побочными эффектами ЗГТ многие медицинские ассоциации в 2002–2004 гг. отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительное применение ЗГТ и разрешающих лишь кратковременное ее использование для купирования климактерических симптомов. В 1990–1999 гг. большинство медицинских ассоциаций безоговорочно рекомендовало прием ЗГТ в «первой линии» препаратов для профилактики потерь МПКТ в трабекулярной и кортикальной ткани у женщин в менопаузе. В последние годы в рекомендациях ставится на первый план оценка соотношения «польза–риск» применения ЗГТ, при этом подчеркивается достоверная эффективность и значимость эстрогенов в профилактике остеопороза. Рекомендуется оценивать соотношение «польза–риск» даже при кратковременном применении ЗГТ для женщин, имеющих сердечно-сосудистые заболевания при вступлении в менопаузу. Также подчеркивается необходимость снижения применяемых доз эстрогенов или переход на препараты STEAR после 5 лет ЗГТ. Ряд ведущих медицинских ассоциаций не рекомендуют ЗГТ и ЭТ для профилактики сердечно-сосудистых и других хронических болезней [1, 2, 3, 5, 17, 18, 35, 44, 47, 62]. План обследования пациенток перед назначением ЗГТ и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Таким образом, проведенный систематический обзор литературы подтверждает данные о позитивном влиянии ЗГТ на МПКТ и качество органического матрикса кости у женщин в постменопаузе. ЗГТ высокоэффективна в профилактике постменопаузального остеопороза, для коррекции остеопении. В целях лечения остеопороза рекомендуется использовать сочетания эстрогенсодержащих препаратов с лекарственными средствами других групп. Рекомендуется оценивать соотношение «польза–риск» применения ЗГТ в каждом конкретном случае.

Литература

1. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of osteoporosis // www.icsi.org
2. *Abramson B.*, with the Canadian Task Force on Preventive Health care. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. Systematic Review and Recommendations // CTFPHC Technical Report no 03-2. — London. — 2003. — The Task Force.
3. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) 2003 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis // JAMA. — 2003. — May 28.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Questions and answers on hormone therapy [press release] // Washington: The College. — 2002. — Available: www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr08-30-02.cmf.
5. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. 2003 // www.Ama-assn.org/cmeselec/part3/index.html
6. *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: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 14. — P. 1704–1712.
7. *Arabi A., Garnero P., Porcher R. et al.* Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1747–1752.
8. *Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al.* The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 197–207.
9. Benefits and risks of combined (estrogen and progestin) hormone replacement therapy // In: It's Your Health // Ottawa: Health Canada. — 2004. — Available: www.hc-sc.gc.ca/english/iyh/medical/estrogen.html
10. *Beral V.* Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 419–427.
11. *Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.
12. *Cheung AM., Feid D.S., Kapral M. et al.* Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
13. *Chiaffarino F., Pelucchi C., Parazzini F. et al.* Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 337–341.

14. *Cranney A., Wells G.A.* Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis // *Clinics Geriatric Med.* — 2003. — Vol. 19. — N 2.
15. *Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al.* Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.
16. *Delmas P.D., Marianowski L., Perez A.C. et al.* Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.
17. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* — 2003. — Vol. 10. — P. 6–12.
18. Food and Drug Administration (FDA) Руководство по профилактике и лечению остеопороза // FDA. — USA. — January 8. — 2003.
19. *Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R.* Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers // *J. of Clinical Endocrinol. Metabolism.* — 2002. — Vol. 87, N 11. — P. 4914–4923.
20. *Gambacciani M.* Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone // *Climacteric.* — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.
21. *Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al.* Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.
22. *Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al.* A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.
23. *Going S., Lohman T., Houkoooper L. et al.* Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // *Osteoporosis Int.* — 2003. — Vol. 14. — P. 637–643.
24. *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. — Vol. 97. — P. 116–120.
25. *Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al.* Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.
26. *Grimes D.A.* Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1344–1353.
27. *Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J.* Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 5–11.
28. *Grodstein F., Newcomb P.A., Stampfer M.J.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 574–582.
29. *Gutteridge D.H., Holzherr M.L., Retallack R.W. et al.* A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.
30. *Haines C.J., Yim S.F., Chung T.K. et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.
31. *Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1–16.
32. *Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 522–529.
33. *Hulley S., Grady D., Bush T. et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.
34. *Jirapinyo M., Theppisai U., Manonai J. et al.* Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82. — P. 857–866.
35. *Khan A.* Advances in osteoporosis therapy. 2003 update of practical guidelines // *Can. Fam. Physician.* — 2003. — Vol. 49. — P. 441–447.
36. *Lacey J.V. Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al.* Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 334–341.
37. *Menon K.V., Angulo P., Boe G.M., Lindor K.D.* Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 889–892.
38. *Milliken L.A., Going S.B., Houkoooper L.B. et al.* Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 72. — P. 478–484.
39. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 419–427.
40. *Nelson H.D.* Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 872–881.
41. *Nielsen T.F., Ravn P., Bagger Y.Z. et al.* Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 168–174.
42. North American Menopausal Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement from the North American Menopause Society // *Cleveland: The Society.* — 2003. — Available: www.menopause.org/aboutmeno/HTpositionstatement.pdf
43. *Notelovitz M., John V.A., Good W.R.* Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women // *Menopause.* — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.
44. Osteoporosis. Guide to prevention, diagnosis and treatment. 2003 recommendations of the National Osteoporosis Foundation (NOF) // <http://is.partners.org/handbook/quarkfiles/osteoprint.asp>
45. *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. — Vol. 18. — P. 955–959.
46. *Persson I., Weiderprass E., Bergkvist L. et al.* Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement // *Cancer Causes Control.* — 1999. — Vol. 10. — P. 253–260.
47. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 170. — P. 1388–1389.
48. *Randell K.M., Honkanen R.J., Kroger H., Saarikoski S.* Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women // *J. Bone Mineral Research.* — 2002. — Vol. 17. — P. 528–533.
49. *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. — Vol. 48. — P. 307–320.
50. *Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al.* Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.
51. *Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A.B. et al.* Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction

- of postmenopausal bone loss in women // *Menopause*. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.
52. *Schairer C., Lubin J., Troisi R. et al.* Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 485–491.
53. *Sit A.S., Modugno F., Weissfeld J.L. et al.* Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 118–123.
54. *Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. et al.* Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study // *Bone*. — 2003. — Vol. 33. — P. 159–166.
55. *Tavani A., Ricci E., La Vecchia C. et al.* Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer // *Int. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 799–802.
56. *Thomsen A.B., Silvestri S., Haarbo J. et al.* Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.
57. *Torgenson D.L., Bell-Suer S.E.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.
58. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new labeling and provides new advice to postmenopausal women who use or who are considering using estrogen and estrogen with progestin [FDA Fact Sheet] // Washington: FDA. — 2003. — Available: www.fda.gov/oc/factsheets/WHI.html
59. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 834–839.
60. *Uusi-Rasi K., Beck T.J., Sievanen H. et al.* Associations of hormone replacement therapy with bone structure and physical performance among postmenopausal women // *Bone*. — 2003. — Vol. 32. — P. 704–710.
61. *Valimaki M.J., Laitinen K.A., Tahtela R.K. et al.* The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.
62. *Wathen C.N., Feig D.S., Feighther J.W. et al.* Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *CMAJ*. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
63. *Wells G., Tugwell P., Shea B. et al.* V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // *Endocrine Rew.* — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.
64. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321–323.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Zazerskaya I.E., Kuznetcova L.V.

■ **Summary:** The article reviews the recent data (from 01.01.2002-30.07.2004) concerning the role of HRT in prevention of postmenopausal bone loss and fractures. All the articles, that are included from Medline and Pub Med have been checked up in Cochran Controlled Register. The role of HRT remains great in treatment osteopenia. The effectiveness of HRT and depends on the length of duration, doses of estrogens, age of the patient.

■ **Key words:** postmenopause; osteoporosis; osteopenia; HRT; estrogens; progestagens; BMD; fractures