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 сохраняющаяся высокая эффективность ЭТ в профилактике остеопороза и его осложнений в области позвоночника и в меньшей степени — бедра. Освещены вопросы побочных эффектов ЭТ с позиции рандомизированных исследований.

Ключевые слова: постменопауза; остеопороз; остеопения; ЭТ; прогестаны; эстрогены; МПКТ; переломы


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

Всего найдено 870 ссылок, из них соответствовали критериям Cochran 156. Выделено 26 рандомизированных исследований (класс A), 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 аборсиометрии (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), эстродиола эстрадиола или 17-эстрадиола в стандартных и минимальных дозах;
- применение пероральной, трансдермальной и эндозональной формы эстрогенов;
- использование прогестанов всех типов;
- наличие группы контроля («пустышки», препараты кальция и/или витамина D, либо группа сравнения с применением препаратов других групп — бисфосфонатов, кальцитонина — для лечения остеопороза).
Важно отметить, что рандомизированные исследования показывают, что зрительный эффект может быть более выражен у женщин с более низкой исходной МПКТ (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например, длительный курорт [8, 16, 49].

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если ей следует начать непосредственно в менопаузу. В связи с этим особо интересны работы, указывающие на выраженный положительный эффект ЗГТ на МПКТ у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным M. Gambacciani (2003) и D.H. Gutteridge (2003), у женщин в поздней постменопаузальной МПКТ в позиционном 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-
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 дietetой 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 гормонтерапии подчеркивается почти всеми авторами применительно для данной зоны скелета [23, 38, 60].

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

Данные, приведенные в meta-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 постменопаузы остеопороза, подразумевает включение здоровых женщин в постменопаузу и имеет длительность 12–24 месяцев. А в тайнах, где скрывают пациенток в полный постменопаузу, в том числе и с остеопением, оценка риска переломов чаще всего не операционерская 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) meta-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 meta-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 ретроспективных исследований напереданных 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 сальпингионами, утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза [15, 19]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ аллороната или кальцимила соответственно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза.

Следует отметить, что мы не ставили задачу оценки влияния ЗГТ на костный метаболизм на основаннии 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 представляют 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 фонах ЗГТ. Также результаты данного трюба 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. Показано, что костный баланс в период отмены терапии, соответствует таковому в ранней менопаузе [54]. В связи с этим можно предположить, 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 билиарным циррозом. Показана достоверная потеря МПКТ в позвоночнике на фоне ЗГТ.


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 обратных лет указывает на более выраженный положительный эффект производных C19-норстероидов как синергистов эстрогенов в их взаимодействии на костную ткань [31, 57].

Применение препарата из группы селективных тканевых рецепторов остеогенной 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 менопаузе [22]. Показан дозозависимый эффект STEAR на МПКТ в постменопаузе и продемонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления остеорезорбции. В исследовании A. Arabi 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 основная цель данного систематического обзора была оценка влияния ЗГТ на костный обмен, мы не можем не констатировать в этой работе, что это один из важных факторов, которые могут влиять на костную массу, особенно у женщин, имеющих заболевания этой сферы. Исследование WEST показало увеличение числа инсультов на фоне ЗГТ [1]. WHI убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в профилактике переломов, но также отмечено увеличение частоты тромбоэмболий, инсультов и рака молочной железы. Опубликовано много анализов результатов данного исследования, объясняющих причины негативных проявлений применения ЗГТ. Указывается поздний возраст участников, исходно отягощенная анатомия по раку молочной железы, имеющиеся болезни сердечно-сосудистой системы на момент начала исследования. Также обсуждается вопрос неблагоприятного влияния медицины-препаратов на аппарат, участвующий в поддержании целостности костей, а также влияние различных лекарственных препаратов на костную систему.

Конечно, данная тема требует дальнейшего изучения и совершенствования. Важно отметить, что применение эстрогенов без гестагена может быть эффективным методом лечения остеопороза у женщин. Однако дальнейшие исследования необходимы для более полного понимания механизмов действия этих препаратов на костную систему.

**Заключение**

Приведенные материалы позволяют сделать вывод о том, что применение эстрогенов у женщин в постменопаузе может быть эффективным методом лечения остеопороза. Однако это требует дальнейших исследований для более полного понимания механизмов действия этих препаратов на костную систему. Будущие исследования должны учитывать индивидуальные особенности пациентов и их ответ на терапию, а также возможные побочные эффекты препарата.
Риск тромбоэмболий (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 холестероза 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% (ОИ 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. Один 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 [23]. Стоит 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 «первую линию» препаратов для профилактики потери МКПТ в трабекулярной и кортикальной тканях 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 ЭГТ для профилактики кардиоваскулярных и других хронических заболеваний [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 организованного контроля кости у женщин в постменопаузе. ЗГТ высокоэффективна в профилактике постменопаузального остеопороза, для коррекции остеопороза. В целях лечения остеопороза рекомендуется использовать сочетания эстрогененосопрающих 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.ici.org


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