

© Л. В. Кузнецова, И. Е. Зазерская,
Е. С. Шелепова

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета
имени академика И. П. Павлова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ И НИЗКИХ ДОЗ ЭСТРАДИОЛА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ОСТЕОПЕНИИ

УДК: 618.173: 616.71-007.234-085.357.06

■ В статье рассмотрена сравнительная эффективность воздействия стандартных доз (2 мг эстрадиола) и низких доз (1 мг эстрадиола) эстрогенсодержащих препаратов в лечении постменопаузальной остеопении. Сделан вывод о целесообразности применения низкодозированной ЗГТ для более длительного воздействия на метаболизм костной ткани и наибольшей эффективности лечения при наименьшем риске побочных эффектов.

■ **Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз; заместительная гормональная терапия.

Гормональные изменения, которые происходят в период менопаузы, особенно резкое снижение уровня эстрогенов, вносят существенный вклад в изменение качества жизни женщины, формирование начальных проявлений многих метаболических заболеваний. Патогенетическим методом коррекции климактерических расстройств и профилактики метаболических нарушений (костный метаболизм, обмен липидов, состояние соединительной ткани) является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстроген-гестагенными препаратами. Преимуществом этого метода является то, что с помощью одного лекарства обеспечивается воздействие на многие органы (эстрогензависимые), что во многих случаях позволяет избежать полипрагмазии. Основная тенденция в использовании заместительной гормональной терапии заключается в применении более низких доз как эстрогенного, так и гестагенного компонентов. В настоящее время к низкодозированной ЗГТ относят препараты, содержащие не более 1,0 мг эстрадиола [3, 4, 6]. При этом соблюдаются следующие принципы:

- 1) использование самых низких эффективных доз гормонов — основа безопасности ЗГТ;
- 2) низкие дозы повышают переносимость ЗГТ и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений;
- 3) уменьшают выраженность побочных эффектов.

Цель исследования

Определение сравнительной эффективности низкодозированных и стандартных эстроген-гестагенных препаратов для лечения остеопении у женщин постменопаузального возраста.

Материалы и методы

На основании клинико-лабораторного, инструментального обследования для участия в исследовании отобрано 86 пациенток с остеопеническим синдромом в раннем постменопаузальном периоде. Критериями включения в исследование являлись: снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (зона L1–L4) по значению Т-критерия меньше — 1 SD, естественная менопауза, регулярный менструальный цикл на протяжении репродуктивного возраста, длительность эстрогендефицитного состояния от 4 до 6 лет (средняя продолжительность 5,2 года), индекс массы тела от 18 до 29 кг/м², получение согласия пациентки на исследование. Критериями исключения из исследования являлись: заболевания, которые являются причиной вторичного остеопороза и применение препаратов, влияющих на минеральный и костный обмен. Возраст больных на момент включения в исследование был от 47 до 57 лет (в среднем 55,5±0,6 года).

Средний возраст менопаузы составил $50,4 \pm 0,7$ года. У 52 женщин выявлена остеопения (средний T-критерий в зоне L1–L4 составил $-1,84 \pm 0,5$ SD), у 34 женщин выявлен остеопороз (средний T-критерий в зоне L1–L4 составил $-2,64 \pm 0,5$ SD). В процессе рандомизации сформировано 3 группы. В первую группу включены 32 женщины, которые использовали препараты кальция (1000 мг) и витамина Д3 (400 МЕ) (Кальций-Д3 Никомед, Никомед Фарма АС, Норвегия) ежедневно в вечернее время. Средний возраст больных первой группы составил $53,7 \pm 0,8$ года, средний возраст менопаузы $50,7 \pm 0,6$ года и средняя продолжительность эстрогендефицитного состояния $5,9 \pm 0,4$ года. Значения минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника по T-критерию, соответствующие остеопении, имели 18 женщин (в среднем $0,869 \pm 0,02$ г/см²), остеопорозу — 14 женщин (в среднем $0,696 \pm 0,02$ г/см²). Во вторую группу вошли 28 женщин, которые применяли препараты заместительной гормональной терапии половыми стероидами, содержащие 2 мг эстрадиола (Фемостон 2/10, Solvay Pharma) с добавлением препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д3 (400 МЕ), как и пациентки 1 группы. Средний возраст больных второй группы составил $51,9 \pm 0,8$ года, средний возраст менопаузы $49,2 \pm 0,7$ года и средняя продолжительность эстрогендефицитного состояния — $2,7 \pm 0,6$ года. У 18 женщин значения МПК в поясничном отделе позвоночника по T-критерию соответствовали остеопении (в среднем $0,824 \pm 0,02$ г/см²), у 10 женщин — остеопорозу (в среднем $0,697 \pm 0,03$ г/см²). Третью группу составили 26 женщин, применявшие низкодозированные препараты заместительной гормональной терапии половыми стероидами, содержащие 1 мг эстрадиола валерата (Фемостон 1/10, 1/5, Solvay Pharma), в сочетании с кальцием (1000 мг) и витамином Д3 (400 МЕ) ежедневно. Средний возраст больных третьей группы составил $56,9 \pm 0,4$ года, средний возраст менопаузы — $51,4 \pm 0,3$ года и средняя продолжительность эстрогендефицитного состояния $5,5 \pm 0,4$ года. У 16 женщин значения МПК в поясничном отделе позвоночника по T-критерию соответствовали остеопении (в среднем $0,854 \pm 0,02$ г/см²), у 10 женщин — остеопорозу (в среднем $0,695 \pm 0,02$ г/см²). Пациентки трех групп достоверно не различались между собой по возрасту, длительности постменопаузального периода, ИМТ и объему костной ткани.

Определение МПК осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) на рентгеновском остеоденситометре QDR-4500 С Elite фирмы Hologic, USA на базе ЦМСЧ № 122. Анализ данных осуществлялся на

основании изучения МПК в абсолютных значениях (г/см²), по сравнению с идеальной плотностью костной массы по T-критерию и по сравнению со значениями МПК у женщин соответствующего возраста из референсной базы данных остеоденситометра по Z-критерию. Трактовка данных и постановка диагноза остеопения или остеопороз проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (1994) по T-критерию.

Наблюдение за пациентками включало в себя проведение остеоденситометрии в динамике через 12, 24 и 36 месяцев терапии, оценка лабораторных тестов, характеризующих минеральный и костный обмен через 6 месяцев, а также стандартное обследование для исключения вновь появившихся противопоказаний и выявления серьезных побочных эффектов. Статистическая обработка материала выполнялась с помощью стандартных методов.

Результаты исследования

В результате медикаментозной терапии у женщин постменопаузального возраста было выявлено следующее. Уменьшение климактерических симптомов на фоне ЗГТ отметили все пациентки в течение первых 6 месяцев лечения. Прежде всего, этот факт касается нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов. Жалобы на обменно-эндокринные проявления климактерического синдрома сохранялись у 2 (13%) женщин при использовании низкодозовой ЗГТ и у 3 (17,6%) женщин при использовании стандартных доз даже на третьем году лечения. Динамика менопаузального индекса (ММИ) Куппермана отражена в таблицах 1, 2.

Что касается динамики со стороны МПК, то на фоне приема 1000 мг в день кальция и 400 МЕ в день витамина Д₃ продолжалось снижение МПК у женщин постменопаузального возраста и в центральном, и в периферическом отделах скелета, менее заметное в первый год лечения и более выраженное во второй и третий годы наблюдения. По нашим данным, через 12 месяцев лечения костная масса в поясничном отделе позвоночника уменьшилась на $0,9 \pm 0,1\%$, в проксимальном отделе бедра снизилась на $1,4 \pm 0,4\%$, в дистальном отделе предплечья МПК уменьшилась на $0,4 \pm 0,1\%$. В целом за три года терапии у больных постменопаузального возраста произошло снижение МПК в поясничном отделе позвоночника на $5,3 \pm 0,7\%$, в проксимальном отделе бедра — на $5,3 \pm 0,8\%$, в дистальном отделе предплечья — на $1,7 \pm 0,3\%$.

При лечении больных половыми стероидами наблюдалось не только приостановление потерь костной ткани, но и увеличение МПК во всех отделах скелета. В группе женщин, получавших ЗГТ

Таблица 1

Динамика ММИ Куппермана при применении низкодозовой ЗГТ (1 мг) у женщин в постменопаузальном периоде (n = 26)

Симптомокомплексы	Баллы				
	До лечения	В процессе лечения			
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Нейровегетативный	14,0±2,1	3,0±1,4**	0**	0**	0**
Психоэмоциональный	9,0±1,2	4,5±1,1*	0**	0**	0**
Обменно-эндокринный	11,0±2,7	7,5±1,9	7,0±1,4	6,0±1,1	5,5±0,9
Всего	11,3±2,8	5,0±1,4*	2,3±0,8*	2,0±0,6*	1,8±0,6*
Достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения: * — p<0,05; ** — p<0,01					

Таблица 2

Динамика ММИ Куппермана при применении стандартных доз ЗГТ (2 мг) у женщин в постменопаузальном периоде (n = 28)

Симптомокомплексы	Баллы				
	До лечения	В процессе лечения			
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Нейровегетативный	16,9±2,1	4,2±1,7**	0**	0**	0**
Психоэмоциональный	5,6±1,6	2,1±1,0*	0**	0**	0**
Обменно-эндокринный	15,0±2,4	8,4±1,2	7,1±1,3	5,0±0,8	4,5±0,7
Всего	12,5±1,8	4,8±1,4*	2,4±0,8*	1,7±0,6*	1,5±0,6*
Достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения: * — p<0,05; ** — p<0,01					

Таблица 3

Динамика МПК у женщин в постменопаузальном периоде на фоне применения препаратов кальция и витамина D₃ (n = 32)

До лечения			
Отделы скелета	МПК, г/см ²	T-критерий	Z-критерий
		SD	%
Поясничный отдел позвоночника	0,792±0,02	-2,23±0,12	85,0±1,5
Проксимальный отдел бедра	0,814±0,03	-1,27±0,27	94,7±3,8
Дистальный отдел предплечья	0,513±0,02	-1,03±0,32	101,3±2,2
12 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,778±0,02	-2,28±0,14	84,5±1,5
Проксимальный отдел бедра	0,803±0,03	-1,24±0,26	93,3±3,4
Дистальный отдел предплечья	0,512±0,03	-1,07±0,52	101,2±3,3
24 месяца ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,762±0,02	-2,32±0,19	84,5±1,8
Проксимальный отдел бедра	0,784±0,03	-1,32±0,22	92,2±2,6
Дистальный отдел предплечья	0,510±0,03	-1,18±0,53	100,3±3,5
36 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,748±0,02	-2,37±0,17	83,2±2,4
Проксимальный отдел бедра	0,774±0,03	-1,42±0,23	91,3±3,3
Дистальный отдел предплечья	0,506±0,03	-1,19±0,52	100,1±3,3

половыми стероидами в стандартной дозе (2 мг) в сочетании с 1000 мг в день кальция и 400 МЕ в день витамина D₃ по данным нашего исследования наибольшая динамика со стороны МПК про-

изошла в поясничном отделе позвоночника, где костная масса увеличилась за первые 12 месяцев терапии на 2,8±0,5%, за второй год лечения — на 1,8±0,2% (всего за два года — 4,5±0,4%), за

Таблица 4

Динамика МПК у женщин в постменопаузальном периоде при применении ЗГТ (2 мг) в сочетании с препаратами кальция и витамина Д₃ (n=28)

До лечения			
Отделы скелета	МПК, г/см ²	T-критерий	Z-критерий
		SD	%
Поясничный отдел позвоночника	0,822±0,02	-2,04±0,2	89,6±3,4
Проксимальный отдел бедра	0,829±0,04	-1,11±0,3	102,7±5,5
Дистальный отдел предплечья	0,509±0,04	-1,07±0,7	100,5±1,3
12 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,828±0,02	-1,99±0,2	94,5±0,7
Проксимальный отдел бедра	0,833±0,05	-1,06±0,4	102,3±5,8
Дистальный отдел предплечья	0,517±0,04	-0,92±0,3	102,3±2,4
24 месяца ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,719±0,02	-2,98±0,2	81,3±2,1
Проксимальный отдел бедра	0,773±0,04	-1,58±0,3	94,2±3,0
Дистальный отдел предплечья	0,505±0,02	-1,14±0,4	98,4±3,8
36 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,728±0,03	-2,90±0,2	80,2±3,3
Проксимальный отдел бедра	0,788±0,04	-1,44±0,3	95,2±3,2
Дистальный отдел предплечья	0,514±0,02	-0,98±0,4	101,3±3,8

третий год лечения — на $1,1 \pm 0,2\%$ (всего за три года $5,7 \pm 0,6\%$). Среди субрегионов поясничного отдела позвоночника к концу трехлетнего периода лечения нельзя выделить отдел, наиболее чувствительный к терапии, так как было зафиксировано равномерное увеличение костной массы: в первом поясничном позвонке — $3,7 \pm 0,5\%$, во втором поясничном позвонке — $7,3 \pm 0,8\%$, в третьем поясничном позвонке — $6,0 \pm 0,6\%$, в четвертом поясничном позвонке — $5,6 \pm 0,5\%$. Однако, лидером в наращивании костной массы за три года терапии оказался второй поясничный позвонок ($+7,3 \pm 0,6\%$), который имел низкую исходную МПК.

На фоне ЗГТ в других отделах скелета наблюдалась меньшая прибавка костной массы: в проксимальном отделе бедра за три года терапии — $4,0 \pm 0,5\%$, что в 1,4 раза (на $30,2\%$) меньше, чем в поясничном отделе позвоночника (за три года увеличение МПК составило в шейке бедра — $5,9 \pm 0,8\%$, в области большого вертела — $3,3 \pm 0,4\%$, в промежуточном отделе — $2,5 \pm 0,4\%$ и в зоне Уарда — $4,1 \pm 0,4\%$); в дистальном отделе предплечья — $2,9 \pm 0,4\%$ (за три года увеличение МПК составило в дистальной трети предплечья $0,9 \pm 0,1\%$, в субдистальном отделе — $2,6 \pm 0,3\%$, в проксимальной трети предплечья — $5,3 \pm 0,3\%$). Такие субрегионы, как промежуточный отдел и зона Уарда претерпели минимальную динамику, а у некоторых женщин продолжали терять.

В процессе лечения данные T-критерия приблизились к значениям пика костной массы быстрее, чем абсолютные показатели. Показатели T-критерия в позвоночнике увеличились за три года терапии — на $6,5 \pm 0,7\%$, в проксимальном отделе бедра — на $5,1 \pm 0,9\%$, в предплечье — на $3,3 \pm 0,3\%$.

По Z-критерию в позвоночнике прибавка составила всего $3,7 \pm 0,3\%$ за три года терапии. Разница МПК в поясничном отделе позвоночника пролеченных женщин и здоровых женщин из референсной базы данных через три года терапии сохранилась в пределах $9,7 \pm 0,6\%$. В проксимальном отделе бедра и в дистальном отделе предплечья по Z-критерию больные достигли возрастной нормы на третий год терапии, так как в начале исследования снижение МПК в этих регионах было не так выражено, как в поясничном отделе позвоночника. Прибавка МПК составила соответственно $5,5 \pm 0,6\%$ и $4,0 \pm 0,4\%$.

Динамика МПК на фоне лечения низкодозовой ЗГТ отражена в таблице 5. Пациентки применявшие низкодозовую ЗГТ за первые 12 месяцев лечения продемонстрировали увеличение костной массы в L1–L4 на $0,7\%$, в проксимальном отделе бедра — на $1,3\%$, в дистальном отделе предплечья — на $1,6\%$. При этом значения T-критерия во всех регионах скелета увеличились на $1,0\%$. Z-критерий увеличился на $5,0\%$ в поясничном отделе позвоночника и всего на $1,5–2\%$ в бедре и луче. Таким образом, динамика Z-критерия подчеркивает наибольшие отличия в МПК у паци-

Таблица 5

Динамика МПК у женщин в постменопаузальном периоде при применении ЗГТ (1 мг) в сочетании с препаратами кальция и витамина Д₃ (n = 26)

До лечения			
Отделы скелета	МПК, г/см ²	T-критерий	Z-критерий
		SD	%
Поясничный отдел позвоночника	0,822±0,02	-2,04±0,2	89,6±3,4
Проксимальный отдел бедра	0,829±0,04	-1,11±0,3	102,7±5,5
Дистальный отдел предплечья	0,509±0,04	-1,07±0,7	100,5±1,3
12 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,828±0,02	-1,99±0,2	94,5±0,7
Проксимальный отдел бедра	0,833±0,05	-1,06±0,4	102,3±5,8
Дистальный отдел предплечья	0,517±0,04	-0,92±0,3	102,3±2,4
24 месяца ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,719±0,02	-2,98±0,2	81,3±2,1
Проксимальный отдел бедра	0,773±0,04	-1,58±0,3	94,2±3,0
Дистальный отдел предплечья	0,505±0,02	-1,14±0,4	98,4±3,8
36 месяцев ЗГТ			
Поясничный отдел позвоночника	0,728±0,03	-2,90±0,2	80,2±3,3
Проксимальный отдел бедра	0,788±0,04	-1,44±0,3	95,2±3,2
Дистальный отдел предплечья	0,514±0,02	-0,98±0,4	101,3±3,8

енток в постменопаузе от стандартной нормы в центральном отделе скелета, что характерно для изменения костного обмена на фоне эстрогендефицитного состояния. За второй год лечения пациентки данной группы прибавили во всех отделах скелета около 1%. На третий год терапии увеличение МПК составило в L1–L4 1,4%, в проксимальном отделе бедра 2,3%, в дистальном отделе предплечья — 2,1%, что несколько больше, чем за предыдущие 2 года. Динамика T-критерия за 3 года терапии в L1–L4 составила 2,8%, в проксимальном отделе бедра и в дистальном отделе предплечья по 3,6%. Среднестатистическую норму согласно значениям Z-критерия данные пациентки имели в бедре уже через 12 месяцев лечения, в предплечье через 24 месяца, а в поясничном отделе не добивали до стандартной нормы 9,5% даже на третий год терапии. Распределение МПК по субрегионам скелета оказалось достаточно равномерным у пациенток данной группы на протяжении всего периода наблюдения. В результате проведенной терапии, T-критерий за весь период наблюдения вырос во всех регионах скелета. Однако данные пациентки продолжали отставать от желанного возрастного стандарта референсной базы данных.

Обсуждение

Исходя из патогенеза постменопаузального ОП очевидно, что базисной терапией остеопенического синдрома является ЗГТ [1, 2, 11].

Применение эстрогенов улучшает показатели костного ремоделирования, предотвращая таким образом потерю костной массы и риск переломов. Эстрогены являются методом профилактики остеопороза и переломов, эффективность которого подтверждена в соответствии с принципами доказательной медицины. Стандартные дозы ЗГТ на 50% снижают риск переломов шейки бедра, позвоночника и костей запястья [3, 2]. По данным нашего исследования, к концу третьего года лечения у женщин использовавших стандартные дозы ЗГТ отмечалось достаточно равномерное нарастание по годам костной массы на протяжении всего периода наблюдения. Половые стероидные гормоны оказывают влияние на костные структуры скелета с преобладанием восстановления метаболизма в губчатой ткани кости. Однако нам не удалось выявить наиболее чувствительный отдел скелета к воздействию ЗГТ. К тому же с наибольшей скоростью увеличивали костную массу субрегионы с исходно наименьшей МПК, и в результате трехлетней терапии половыми стероидными гормонами наблюдалось «выравнивание» МПК по скелету. Среди субрегионов скелета постменопаузальных женщин за первые 12 месяцев лечения в большей степени прибавили как второй (+7,3±0,6%) и третий поясничные позвонки (+6,0±0,6%), так и область шейки бедра (+5,9±0,8%) и проксимальная треть предплечья (+5,3±0,3%). Возможно, положительное влияние эстрогенов на периферические отделы скелета

усиливалось препаратами кальция и витамина D₃, целесообразность присоединения которых (в дозе от 800 до 1200 мг кальция и от 400 до 800 МЕ витамина D₃) к проводимой гормонотерапии подчеркивается многими авторами [3, 10].

В последние годы в нескольких исследованиях оценено влияние низкодозированных режимов ЗГТ на костную ткань [2, 11]. Во всех этих исследованиях показано, что низкодозированные режимы ЗГТ подавляют костную резорбцию и так же эффективны для профилактики остеопороза, как и стандартные режимы ЗГТ. По данным нашего исследования пациентки, применявшие низкодозированную ЗГТ, также продемонстрировали равномерное увеличение костной массы во всех отделах скелета. Поскольку низкодозированная ЗГТ обеспечивает такие же полезные эффекты, как и стандартная ЗГТ, но с меньшими побочными явлениями, она вышла на первую линию терапии как для женщин в перименопаузе, так и для пациенток в постменопаузе с наличием сопутствующей патологии.

Одной из задач нашего исследования являлась оценка эффективности препаратов кальция. Известно, что препараты кальция играют значительную роль в увеличении МПК при сочетании с антирезорбтивными препаратами: ЗГТ половыми стероидными гормонами [3, 2]. Проблема изолированного применения препаратов кальция широко обсуждается в литературе, где продемонстрирована недостаточная эффективность лечения остеопенического синдрома препаратами кальция и витамина D₃. Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы. Известно, что изменение гомеостаза костной ткани после менопаузы сопровождается уменьшением абсорбции кальция в кишечнике [2] и повышением экскреции кальция с мочой [2]. Эти процессы являются основными в механизме активного транспорта кальция и зависят от эстрогенов и витамина D. Женщинам с дефицитом эстрогенов требуется большее количество кальция, поступающего с пищей. Возможно, в нашем исследовании недостаточные темпы прироста плотности костной ткани связаны со средней дозой использованного препарата. Однако в ранний постменопаузальный период поступление достаточного количества кальция не может остановить начавшееся снижение костной массы. Известно, что на начальной стадии лечения добавки кальция вызывают угнетение резорбции кости, не оказывая влияния на костеобразование, и таким образом улучшают баланс кальция, но положительный баланс костной ткани сохраняется только 3–6 месяцев. Можно предположить, что именно поэтому у ряда наших больных наблюдалось более медленное уменьше-

ние МПК в первый год терапии. Последующее снижение костеобразования приводит к восстановлению равновесия между резорбцией и костеобразованием на более низком уровне метаболизма костной ткани. Это сводит к минимуму любой дисбаланс между костеобразованием и резорбцией и приводит к созданию нулевого или отрицательного баланса кальция. Достоверной разницы в динамике костной массы между женщинами с МПК, соответствующей остеопении или остеопорозу нами не получено. Вместе с тем на фоне проводимой терапии женщины со снижением МПК степени остеопении несколько меньше теряли костную массу, чем женщины с остеопорозом. Таким образом, продолжающееся снижение МПК вызвано недостаточной патогенетической обоснованностью данного вида терапии у женщин с дефицитом эстрогенов. Недостаточность эстрогенов является основной причиной нарушения костного метаболизма у женщин постменопаузального возраста и не может быть восполнена изолированным применением препаратов кальция и витамина D₃.

Эффективность низкодозированных режимов ЗГТ для уменьшения и облегчения основного симптома — приливов и потливости — такая же, как и для стандартных доз гормонотерапии и составляет 90% [7, 8]. В нашем исследовании эта эффективность не отличалась для всех режимов ЗГТ и оказалась выше среднестатистической, вероятно, за счет небольшого числа женщин с тяжелой степенью климактерического синдрома. Поэтому ЗГТ остается «золотым стандартом» для лечения приливов жара. Другие симптомы дефицита эстрогенов — вагинальная атрофия, диспареуния, цисталгия — также являются показаниями для системной ЗГТ [12, 13]. Низкодозированные режимы ЗГТ доказали свою эффективность (не ниже чем для стандартных доз гормонов) при этих симптомах [12].

Однако несмотря на высокую эффективность, многие женщины отказываются от гормональной терапии или вынуждены сменить препарат из-за побочных эффектов. По данным Европейского исследования, у 23% женщин продолжительность ЗГТ не превысила 1 года, 41% женщин использовали ЗГТ в течение 1–5 лет, 20% — в течение 6–10 лет и 16% — более 10 лет [6]. Очевидно, что кратковременная терапия не позволяет полностью использовать все возможности эстрогенов, а особенно достичь профилактических эффектов. Поэтому повышение приемлемости терапии является важнейшим условием ее максимальной эффективности. Снижение дозы эстрогена (точнее, подбор так называемой минимальной эффективной дозы) и совершенствование проге-



Рис. 1. Сравнительная динамика МПК у женщин с постменопаузальной остеопенией в группах лечения

стагенного компонента ЗГТ позволяет улучшить переносимость и повысить безопасность терапии, что в конечном итоге ведет к повышению приверженности пациенток лечению («комплаентность» терапии). Показано, что в постменопаузе низкая доза эстрогена (1 мг 17β-эстрадиола) вполне достаточна и обеспечивает все необходимые эффекты: купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный профиль, препятствует потере костной массы и при этом хорошо переносится. Известно, что использование эстрадиола (2 мг/сут) может вызывать задержку жидкости и связанные с ней побочные эффекты. По данным Европейского исследования [6], 54–62% женщин, сменивших или отменивших терапию, в числе основных причин назвали увеличение массы тела, нагрубание молочных желез и отеки — симптомы, обусловленные задержкой жидкости. Задержка жидкости объясняется тем, что принимаемые орально эстрогены стимулируют выработку в печени ангиотензиногена, что приводит к активации системы ренин–ангиотензин–альдостерон и увеличению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Естественный прогестерон способен блокировать рецепторы альдостерона в почечных канальцах, тем самым препятствуя задержке жидкости. Однако в период менопаузы прогестерон вырабатывается в минимальных количествах, недостаточных для этого эффекта, и прием перорального эстрадиола часто приводит к задержке натрия и воды в организме. По сравнению с пациентками, принимающими стандартные или высокие дозы ЗГТ, женщины, получающие низкодозированные режимы, в 2 раза реже предъявляют жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез в первые месяцы приема ЗГТ [9, 14, 5]. То есть снижение дозы эстрадиола до 1 мг/сутки позволяет уменьшить это негативное влияние, не теряя при этом терапевтической эффективности в отношении сим-

птомов менопаузы и профилактики остеопороза. Что и было показано в нашем исследовании при применении низких доз эстрогенов.

Таким образом, главная тенденция последних лет в области ЗГТ заключается в использовании минимальных эффективных доз гормонов и применении принципа окна терапевтических возможностей, то есть более раннего начала терапии для наибольшей эффективности лечения при наименьшем риске побочных эффектов.

Литература

1. *Riggs B. L., Melton D. L.* Остеопороз: пер. с англ. / ред. перевода Е. А. Лепарский. — М.: Бинном, 2000.
2. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз. — М., 2000.
3. *Сметник В. П.* Медицина климактерия. — М., 2008.
4. *Archer D. F.* Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women // *Semin. Reprod. Med.* — 2005. — Vol. 23. — P. 188–195.
5. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth / *Merrill R. M.* [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 583–593.
6. *Crandall C.* Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety // *J. Womens Health.* — 2003. — Vol. 12. — P. 723–747.
7. *Ettinger B.* Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118, suppl. 12B. — P. 74–78.
8. *Hersh A. L., Stefanick M. L., Stafford R. S.* National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 47–53.
9. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography / *Carney P. A.* [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138, N3. — P. 168–175.
10. *Lobo R. A.* Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 482–484.
11. Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, part V: meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women / *Wells G.* [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.
12. *Peeyananjarassri K., Baber R.* Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials // *Climacteric.* — 2005. — Vol. 8. — P. 13–23.
13. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / *Sites C. K.* [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N5. — P. 2701–2707.

14. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density / Christodoulakos G. E. [et al.] // *Maturitas*. — 2006. — Vol. 54. — P. 78–85.

Статья представлена М. И. Шалиной,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РМАН,
Санкт-Петербург

COMPARATIVE EFFICACY OF STANDARD
AND LOW DOSES OF ESTRADIOL IN THE TREATMENT
OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPENIA

Zazerskaya I. E., Kuznetsova L. V., Shelepova E. S.

■ **Summary:** The author examines the comparative effectiveness of standard dose (2 mg estradiol) and low dose (1 mg estradiol) hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal osteopenia. The conclusion about the usefulness of low-dose HRT for a longer impact on the metabolism of bone tissue and most effective treatment for the least risk of side effects.

■ **Key words:** postmenopausal osteoporosis; hormone replacement therapy.

■ **Адреса авторов для переписки**

Зазерская Ирина Евгеньевна — доцент кафедры акушерства и гинекологии, д. м. н., врач акушер-гинеколог.
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.

Кузнецова Любовь Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии.
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.

Шелепова Екатерина Сергеевна — м. н. с. научно-исследовательской лаборатории гинекологической эндокринологии. Институт перинатологии и педиатрии в ФГУ «Сердца, крови и эндокринологии» им. В. А. Алмазова.
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.

Zazerskaya Irina Evgenievna — professor assistant Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, Medicine Doctor, obstetrician and gynecologist.
St. Petersburg State Medical University named after Pavlov I. P.
197022, Sankt-Peterburg, st. Leo Tolstoy, 6/8.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.

Kuznetsova Lubov Vladimirovna — MD, Assistant Professor Department of Obstetrics and Gynecology.
St. Petersburg State Medical University named after Pavlov I. P.
197022, Sankt-Peterburg, st. Leo Tolstoy, 6/8.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.

Shelepova Ekaterina Sergeevna — Research Laboratory of Gynecological Endocrinology.
Institute of Perinatology and Pediatrics in Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.
197341, Saint- Petersburg, Akkuratova str., 2.
E-mail: feedback@spbmedu.ru.