

А.В. Древал<sup>1</sup>,  
Л.А. Марченкова<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Полякова<sup>1</sup>, И.В. Крюкова<sup>1</sup>,  
Р.С. Тишенина<sup>1</sup>, Н.Д. Гаспарян<sup>2</sup>,  
Д.В. Григорьева<sup>2</sup>,  
А.В. Королева<sup>2</sup>

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского<sup>1</sup>,  
МОНИИАГ<sup>2</sup>, Москва

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ФЕМОСТОН ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРОРАЛЬНУЮ КОРТИКОСТЕРОИДНУЮ ТЕРАПИЮ

Хроническая пероральная кортикостероидная терапия, широко применяемая для лечения бронхиальной астмы, дерматологических, ревматических болезней, системных заболеваний соединительной ткани и др., нередко является психологическим препятствием для назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в климактерии. В то же время назначение эстрогенных препаратов данной категории больных в ряде случаев необходимо, поскольку за счет уменьшения климактерических симптомов, купирования урогенитальных нарушений и повышения уровня костной массы, ЗГТ способна значительно повысить качество жизни [5].

Учитывая возможность возникновения целого ряда метаболических нарушений на фоне длительного приема ГКС (изменение жирового обмена, прибавка массы тела, нарушение толерантности к углеводам, артериальная гипертензия), для женщин, находящихся на постоянной кортикостероидной терапии, предпочтительно назначение препаратов ЗГТ, содержащих производные натурального прогестерона, не обладающие побочной андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активностью. К таким препаратам относится фемостон, в состав которого входят 17 $\beta$ -эстрадиол и производное прогестерона — дидрогестерон.

Целью нашей работы было исследование эффективности фемостона у женщин в перименопаузе, постоянно получающих ГКС, а также изучение влияния сопутствующей кортикостероидной терапии на клинические эффекты и переносимость ЗГТ.

### Материал и методы

Исследуемые группы формировали из женщин в периоде перименопаузы, имеющих клинические проявления климактерического синдрома и остеопению позвоночника или проксимального отдела бедра. Критериями исключения являлись наличие противопоказаний к назначению эстрогенов, злокачественные новообразования эстрогензависимых органов в анамнезе, индекс массы тела  $>37$  кг/м<sup>2</sup>, рабочее артериальное давление  $>160/100$  мм рт. ст. Первую группу составили 19 женщин в возрасте 45–59 лет, находящихся не менее одного года на постоянной пероральной кортикостероидной терапии по поводу бронхиальной астмы, кожных заболеваний или системной красной волчанки. Во вторую группу вошли 17 женщин в возрасте 44–56 лет, никогда не получавших кортикостероидной терапии. Все женщины, включенные в исследование, прошли комплексное обследование для исключения противопоказаний к ЗГТ: гинекологический опрос, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, УЗИ органов малого таза влагалищным датчиком, цитологическое исследование мазков по Паниковскому, а также проводилась маммография. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование (М±s)

| Показатели                                          | Группа 1<br>(n=19) | Группа 2<br>(n=17) |
|-----------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст, годы                                       | 51,3±4,5           | 51,9±2,8           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                              | 25,0±3,8           | 26,4±3,7           |
| Длительность терапии ГК, годы                       | 9,4±8,5            | —                  |
| Средняя стандартизированная доза ГК, мг             | 16,0±9,5           | —                  |
| ММИ, баллы                                          | 22,5±11,8 **       | 33,7±12,5          |
| Нейровегетативные климактерические симптомы, баллы  | 16,9±12,1*         | 24,2±9,9           |
| Среднее число приливов в сутки                      | 8,4±11,9           | 11,0±5,5           |
| Психоэмоциональные климактерические симптомы, баллы | 5,6±2,6            | 7,1±2,3            |
| Урогенитальные симптомы, баллы                      | 0,8±1,1            | 0,44±0,51          |
| Болевой синдром в костях, баллы                     | 0,4±0,6            | 0,4±0,9            |

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с группой 2.

Фемостон получали женщины 1-й и 2-й групп в течение 6 месяцев по циклической схеме: 14 дней — 2 мг эстрадиола и 14 дней — 2 мг эстрадиола + 10 мг дидрогестерона. Исследование закончили все больные 1-й группы и 13 больных 2-й группы. Эффективность терапии фемостоном оценивали по динамике климактерических симптомов, урогенитальных нарушений, МПКТ и биохимических параметров костного метаболизма и липидного обмена.

Тяжесть климактерических и урогенитальных нарушений оценивали до начала терапии и через 1, 3 и 6 месяцев лечения.

Выраженность климактерического синдрома оценивали с помощью вычисления модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по сумме баллов нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных климактерических симптомов [1].

Тяжесть урогенитальных симптомов эстрогенной недостаточности оценивали по балльной шкале: 0 — отсутствие урогенитальных расстройств; 1 — проявления атрофического вагинита; 2 — то же + уродинамические нарушения (за исключением полного недержания мочи); 3 — то же + полное недержание мочи.

МПКТ исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и в проксимальном отделе бедра с детальной оценкой костной плотности в его отдельных зонах (шейка бедра, треугольник Варда и трохантер) определяли на денситометре DPX-1000 + фирмы «Lunar» (США), МПКТ дистального отдела предплечья — на денситометре DTX-200 фирмы «Osteometer» (Дания). МПКТ выражали в виде

T-критерия в процентах и стандартных отклонениях согласно общепринятым критериям ВОЗ (1994). Денситометрию проводили до лечения и в динамике через 6 месяцев.

Биохимические параметры костного обмена исследовали до начала терапии и в динамике через 6 месяцев на автоанализаторе «Hitachi 911» (Япония, Германия) с помощью наборов фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Франция). В плазме крови натощак определяли уровень общего кальция (норма 2,20–2,74 ммоль/л) и неорганического фосфора (0,65–1,29 ммоль/л), а также активность общей щелочной фосфатазы (80–295 ммоль/л).

Липидный спектр крови исследовали в динамике через 6 месяцев на автоанализаторе «ФП-901» (Финляндия) с использованием наборов фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Франция). В плазме крови натощак определяли уровень общего холестерина (норма 1,3–5,2 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (0,9–2,2 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (2,1–3,5 ммоль/л) и триглицеридов (0,9–2,2 ммоль/л). Коэффициент атерогенности (норма 2,3–3,3) рассчитывали по формуле:

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

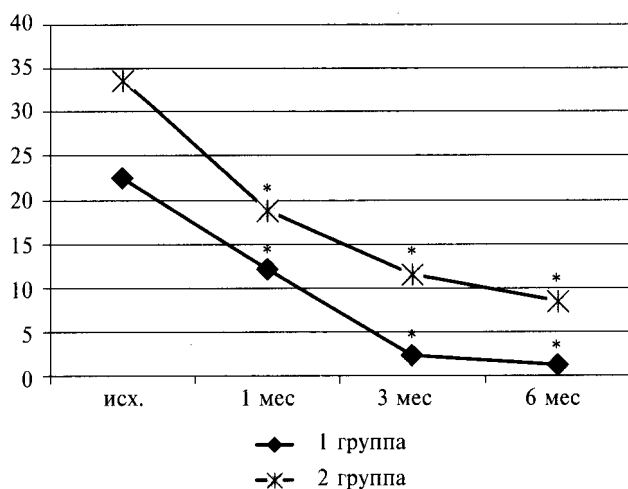
по методике Л.Н. Климова, Н.Т. Никуличевой (1980).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета Microsoft Statistica 5.0 с использованием методов вариационной статистики. Различия показателей считались статистически значимыми при критерии достоверности  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

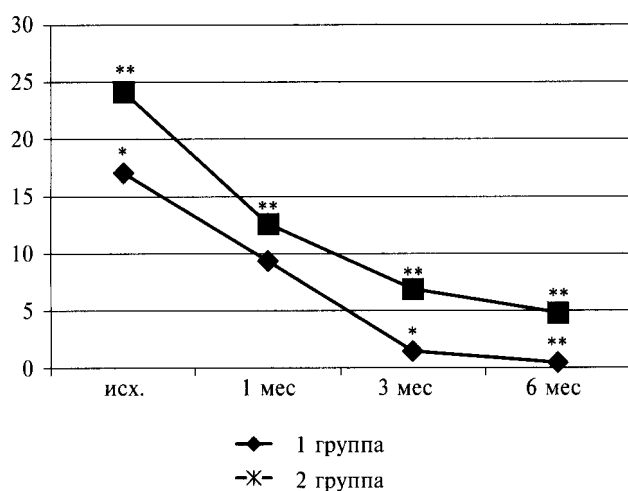
У женщин, получающих ГКС, выраженность климактерических нарушений до начала терапии была достоверно ниже по сравнению с группой 2 (табл. 1), однако динамика климактерических симптомов при лечении фемостоном была практически идентичной в обеих исследуемых группах. Уменьшение проявлений как климактерического синдрома в целом, так и отдельных видов нарушений — нейровегетативных и психоэмоциональных — наблюдалось уже в течение первого месяца терапии фемостоном и степень снижения была пропорциональна исходной тяжести симптомов. Через 6 месяцев у женщин, получавших ГКС, климактерические проявления практически полностью исчезли, приливы были купированы у всех больных. Во 2-й группе у некоторых больных в конце лечения сохранялись незначительные вегето-сосудистые и астено-невротические симптомы (рис. 1-4).

Урогенитальные нарушения у женщин, находящихся на кортикостероидной терапии, исход-



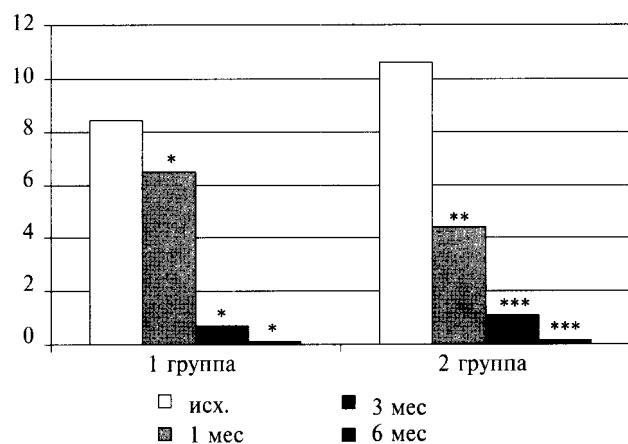
\* —  $p < 0,00001$  по сравнению с исходным уровнем

Рис. 1. Динамика ММИ (баллы) на фоне терапии фемостоном



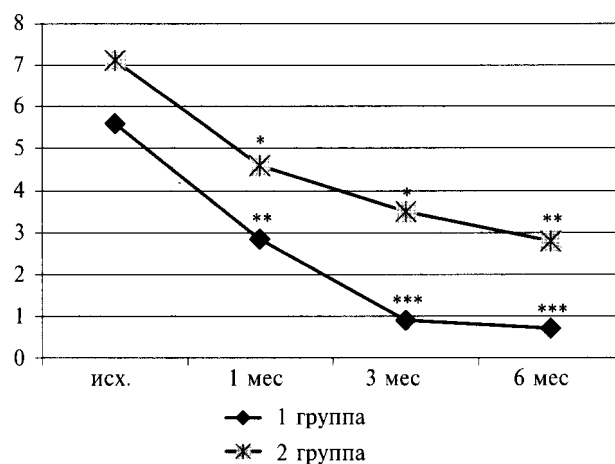
\* —  $p < 0,0001$ , \*\* —  $p < 0,00001$  по сравнению с исходным уровнем

Рис. 2. Динамика нейро-вегетативных климактерических симптомов (баллы) на фоне терапии фемостоном



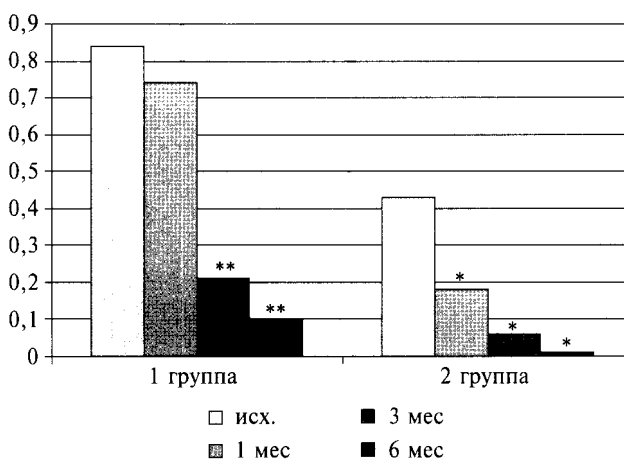
\* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,0001$ , \*\*\* —  $p < 0,00001$  по сравнению с исходным уровнем

Рис. 3. Динамика среднего числа приливов в сутки на фоне терапии фемостоном



\* —  $p < 0,0001$ , \*\* —  $p < 0,00001$ , \*\*\* —  $p < 0,000001$  по сравнению с исходным уровнем

Рис. 4. Динамика психо-астенических климактерических симптомов (баллы) на фоне терапии фемостоном



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

Рис. 5. Динамика урогенитальных симптомов (баллы) при лечении фемостоном

но были выражены сильнее, чем у больных в группе 2 (табл. 1), вероятно, поэтому в первой группе положительная динамика урогенитальных симптомов наблюдалась несколько позже (рис. 5). Однако в конце лечения урогенитальные расстройства были практически полностью купированы в обеих группах.

Таким образом, фемостон быстро и эффективно купирует все типы климактерических нарушений у женщин в перименопаузе. Скорость регрессии климактерических и урогенитальных симптомов не зависит от наличия сопутствующей кортикостероидной терапии, а пропорциональна только исходной тяжести симптомов.

Показатели липидного спектра крови в 1-й группе исходно были в пределах нормы, во 2-й группе наблюдалось повышение уровней общего холесте-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей через 6 месяцев лечения фемостоном ( $M \pm \sigma$ )

| Показатели                                    | Группа 1                            | Группа 2                            |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Кальций общий в плазме крови, ммоль/л         | 2,56 $\pm$ 0,13<br>2,45 $\pm$ 0,19* | 2,44 $\pm$ 0,11<br>2,28 $\pm$ 0,07* |
| Фосфор неорганический в плазме крови, ммоль/л | 0,94 $\pm$ 0,14#<br>0,94 $\pm$ 0,39 | 1,16 $\pm$ 0,26<br>1,16 $\pm$ 0,22  |
| Щелочная фосфатаза, ед/л                      | 195 $\pm$ 49<br>145 $\pm$ 47**      | 168 $\pm$ 22<br>135 $\pm$ 45*       |
| Холестерин общий, ммоль/л                     | 5,2 $\pm$ 1,2<br>5,0 $\pm$ 1,2      | 6,1 $\pm$ 1,2<br>5,8 $\pm$ 0,9      |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л                      | 1,9 $\pm$ 0,8<br>2,3 $\pm$ 0,6**    | 1,3 $\pm$ 0,2<br>1,3 $\pm$ 0,2      |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л                      | 2,7 $\pm$ 1,0#<br>2,6 $\pm$ 1,1*    | 4,5 $\pm$ 1,2<br>4,0 $\pm$ 0,8      |
| Триглицериды, ммоль/л                         | 1,4 $\pm$ 0,4<br>1,4 $\pm$ 0,5      | 1,0 $\pm$ 0,3<br>1,4 $\pm$ 0,4*     |
| Коэффициент атерогенности                     | 2,2 $\pm$ 1,0#<br>2,0 $\pm$ 0,9     | 3,8 $\pm$ 1,2<br>3,7 $\pm$ 0,9      |

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем;  
# —  $p < 0,01$  по сравнению с группой 2.

терина, холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности, причем уровень двух последних показателей был достоверно выше, чем у женщин, получающих ГКС (табл. 2). На фоне лечения фемостоном было выявлено существенное достоверное понижение уровня холестерина ЛПНП и повышение уровня холестерина ЛПВП у больных в 1-й группе и достоверное повышение уровня триглицеридов при отсутствии других изменений липидограммы во 2-й группе (табл. 2).

Как известно, лечение препаратами эстрогенов сопровождается снижением уровня холестерина ЛПНП и повышением уровня холестерина ЛПВП, что способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний в менопаузе, по некоторым оценкам, на 50% [2, 3 11]. Повышение уровня триглицеридов, которое наблюдалось во 2-й группе, также является характерным эффектом терапии эстрогенами, однако это повышение не приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой патологии, поскольку оно происходит, вероятнее всего, вследствие увеличения синтеза липопротеидов очень низкой плотности [7].

Дидрогестерон, входящий в составе фемостона, не обладает присущей большинству прогестагенов андрогенной активностью и, следовательно, не уменьшает положительного влияния эстрадиола на сердечно-сосудистую систему [10, 12, 13]. В связи с этим, по данным литературы, применение фемостона уже после 6 циклов способствует снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и повышению уровня холестерина ЛПВП [4]. В нашем исследовании

Таблица 3

Динамика МПКТ (Т-критерий) через 6 месяцев лечения фемостоном ( $M \pm \sigma$ )

| Область исследования        | Группа 1                             | Группа 2                          |
|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| L2-L4                       | -2,2 $\pm$ 1,2##<br>-1,9 $\pm$ 1,3** | -0,8 $\pm$ 2<br>-0,6 $\pm$ 2,0*   |
| Шейка бедра                 | -1,7 $\pm$ 1,1##<br>-1,6 $\pm$ 1,2   | -0,9 $\pm$ 1,1<br>-0,8 $\pm$ 1,2  |
| Область Варда               | -2,2 $\pm$ 1,1##<br>1,9 $\pm$ 1,1*** | -1,2 $\pm$ 0,9<br>-1,0 $\pm$ 0,9* |
| Трохантер                   | -0,9 $\pm$ 1,2#<br>-0,9 $\pm$ 1,1    | -0,2 $\pm$ 1,2<br>-0,6 $\pm$ 1,1  |
| Дистальный отдел предплечья | -1,6 $\pm$ 0,6###<br>-1,3 $\pm$ 0,9  | -0,6 $\pm$ 1,4<br>-0,9 $\pm$ 1,3  |

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным уровнем; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  по сравнению с группой 2.

аналогичные изменения липидограммы наблюдались у женщин, получающих ГКС. Отсутствие положительных изменений липидограммы у женщин, не получавших ЗГТ, вероятно, связано с выраженными исходными нарушениями липидного спектра, для коррекции которых требуется более длительное назначение ЗГТ.

Таким образом, терапия фемостоном способствует улучшению показателей липидного спектра крови — повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП в плазме крови, однако данный эффект препарата, вероятно, наиболее выражен у женщин, не имеющих нарушений липидного обмена.

Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма до начала лечения в исследуемых группах были практически идентичны, и через 6 месяцев терапии фемостоном в обеих было выявлено значительное снижение в плазме крови уровня кальция и активности щелочной фосфатазы (табл. 2). Таким образом, терапия фемостоном вызывает аналогичную динамику показателей кальций-фосфорного обмена как у женщин получающих, так и не получающих ГКС, свидетельствующую о замедлении костной резорбции. Сходные биохимические изменения наблюдались у 165 женщин в менопаузе через 6 месяцев лечения фемостоном в исследовании G.A. Voetberg и соавт. (1994) [13].

Значения МПКТ у больных, получавших ГКС, до начала лечения были существенно ниже, чем во 2-й группе (табл. 3). За счет подавления костеобразования и активации костной резорбции пероральная кортикостероидная терапия способствует быстрому снижению костной массы, в связи с чем у женщин, длительно получающих ГКС, показатели МПКТ в среднем значительно ниже, чем в общей популяции женщин [8].

Через 6 месяцев лечения фемостоном динамика минеральной костной плотности во всех группах была идентичной: наблюдалось достоверное повышение МПКТ в позвоночнике и области Варда, т. е. в отделах с преимущественно трабекулярным типом строения, при отсутствии существенных изменений в шейке бедра, тазобедренном и предплечье, представленных в основном кортикальной костной тканью (табл. 3).

Трабекулярная костная ткань характеризуется более активным метаболизмом по сравнению с кортикальной и поэтому быстрее реагирует на антирезорбтивную терапию, в связи с этим при непродолжительном периоде лечения (до одного года) положительные изменения в кортикальной кости, как правило, не обнаруживаются. По данным литературы, длительное применение фемостона (в течение 2-х лет) способствует достоверному приросту плотности кости как в позвоночнике (на 2,5–6,7%), так и в шейке бедра (на 2,5–2,8%) [5, 6]. За счет подавления активности остеокластов и снижения костной резорбции, прием эстрогенных препаратов позволяет не только повысить костную массу у женщин в климактерии, но и снизить риск возникновения остеопоротических переломов: позвоночника — на 50–80%, шейки бедра — в среднем на 25% [9].

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что лечение фемостоном в течение 6 месяцев способствует повышению МПКТ в трабекулярных костных отделах, причем эффективность фемостона не зависит от исходной выраженности остеопении и наличия кортикостероидной терапии, которая в свою очередь оказывает отрицательное влияние на уровень костной массы.

Переносимость фемостона была одинаково хорошей в обеих группах.

## Выводы

1. Фемостон быстро и эффективно купирует все типы климактерических нарушений у женщин в перименопаузе. Скорость регрессии климактерических и урогенитальных симптомов не зависит от наличия сопутствующей кортикостероидной терапии, а пропорциональна только исходной тяжести симптомов.

2. Лечение фемостоном способствует улучшению показателей липидного спектра крови — повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП в плазме крови, однако кардиопротективный эффект фемостона наиболее выражен у женщин, не имеющих нарушений липидного обмена.

3. Терапия фемостоном вызывает сходную динамику показателей кальция-фосфорного обмена как у женщин получающих, так и не получающих ГКС — снижение уровня кальция и щелочной фосфатазы в плазме крови, свидетельствующие о замедлении костной резорбции.

4. Лечение фемостоном в течение 6 месяцев способствует повышению МПКТ в костных отделах с преимущественно трабекулярным типом строения — позвоночнике и области Варда, причем эффективность фемостона не зависит от исходной выраженности остеопении и наличия кортикостероидной терапии.

## Литература

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. *Barrett-Connor E., Bush T. L.* Estrogen and coronary heart disease in women // *Journal of the American Medical Association*. — 1991. — Vol. 265. — P. 1861–1867.
3. *Bush T. L., Miller-Bass K.* Estrogen therapy and cardiovascular disease: do the benefits outweigh the risks? // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. — 1991. — Vol. 5. — P. 889–913.
4. *Crook D., Stevenson J.C., Siddle N.C.* Dydrogesterone fails to oppose the effects of estrogen on serum lipoprotein metabolism // Presented at the VIIth International Congress on the Menopause, Stockholm, Sweden. 1993 (Abstract).
5. *Lees B., Stevenson J.C.* The Prevention of Osteoporosis Using Sequential Low-Dose Hormone Replacement Therapy with Estradiol-17b and Dydrogesterone // *Osteoporosis International*. — 2001. — Vol. 12. — P. 251–258.
6. *Lippuner K., Haenggi W., Birkhaeuser M.H., Jaeger P.H.* Prevention of postmenopausal osteoporosis in a comparative study with tibolone, oral estradiol and transdermal estradiol // *World Congress on Osteoporosis: Amsterdam, 1996*. — Vol. 6 (suppl. 1). — P. 230 (Abstract).
7. *Lobo R.A., Speroff L.* International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system // *Fertility and Sterility*. — 1994. — Vol. 61. — P. 592–595.
8. *Lukert B.P., Raisz L.G.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 112. — P. 648–651.
9. *National Osteoporosis Foundation.* Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effective Analysis. // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 8. (Suppl.4).
10. *Siddle N., Jesinger D., Whitehead M. et al.* Effect on plasma lipids and lipoproteins of postmenopausal oestrogen therapy with added dydrogesterone // *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1990. — Vol. 97. — P. 1093–1100.
11. *Stampfer M.J., Colditz G.A.* Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence // *Preventative Medicine*. — 1991. — Vol. 20. — P. 47–63.
12. *Van der Mooren M.J., Demacker P.N.M., Thonas C.M.S. et al.* A 2-year study on the beneficial effects of 17b-estradiol-dydrogesterone therapy on serum lipoproteins and Lp(a) in postmenopausal women: no additional unfavorable effects of dydrogesterone // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. — 1993. — Vol. 52. — P. 117–123.
13. *Voetberg G.A., Netelenbos J.C., Kenemans P. et al.* Estrogen replacement therapy continuously combined with four dosages of dydrogesterone; effect on calcium and lipid metabolism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1994. — Vol. 79. — P. 1465–1469.