
Osteoporosis

Diagnosis and Management

EDITED BY

Dale W. Stovall MD

Chair and Residency Program Director
Department of Obstetrics and Gynecology
Riverside Regional Medical Center
Newport News, VA;
Clinical Professor, Department of Internal Medicine
University of Virginia Health System
Charlottesville, VA, USA

WILEY Blackwell

Остеопороз

Диагностика и лечение

Под редакцией
Дейла В. Стоувэлла

Перевод с английского под редакцией
профессора О.М. Лесняк



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

ГЛАВА 8

Гормональная терапия остеопороза

Пилар Валензуэла Мазо¹ и Джеймс А. Саймон²

¹ Католический университет Понтифлисия, Медицинская школа Чили, Сантьяго, Чили

² Университет Джорджа Вашингтона и компания Women's Health & Research Consultants®, Вашингтон, США

Введение

Впервые взаимосвязь между дефицитом эстрогенов в период менопаузы и остеопорозом установили Reifenshtein и Albright. Этой проблеме были посвящены их оригинальные публикации, вышедшие в 1940-х годах. Кроме того, Reifenshtein и Albright показали, что эстрогены, поступающие извне, устраняют отрицательный баланс кальция, и предположили, что эти гормоны увеличивают скорость костеобразования [1]. За прошедшие годы было проведено множество исследований, показавших, что гормональная терапия (ГТ) предотвращает потерю костной ткани и снижает риск переломов [2]. Но лишь недавно эти данные нашли подтверждение в обширных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ).

Исследование по изучению ГТ, проведенное «Инициативой по охране здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), было организовано следующим образом: в первой группе лечения женщины, перенесшие гистерэктомию (около 10 000 пациенток), получали конъюгированные конские эстрогены (conjugated equine estrogens, CEE) в дозе 0,625 мг/день; во второй группе лечения женщины, у которых матка была сохранена (около 16 000 пациенток), получали CEE в дозе 0,625 мг/день и медроксипрогестерона ацетат (medroxyprogesterone acetate, MPA) в дозе 2,5 мг/день. Возраст участниц составлял от 50 до 79 лет; отбор по таким признакам, как остеопороз или переломы в анамнезе, не проводился. В результате было показано, что как монотерапия эстрогеном [3], так и комбинированная терапия эстрогеном и прогестином [4] уменьшает риск всех переломов, включая переломы проксимального отдела бедра. Это крайне важные данные, поскольку участницы исследования представляли группу низкого риска переломов. Тем не менее, в этой уникальной популяции как монотерапия эстрогеном, так и комбинированная терапия эстрогеном и прогестином, статистически значимо снижали частоту клинически значимых переломов, в том числе частоту переломов проксимального отдела бедра.

Механизм действия

Эстрогены сохраняют костную ткань и препятствуют ее резорбции. Антирезорбтивное действие опосредуется эстрогеновыми рецепторами альфа и/или бета, которые расположены на остеобластах [5]. Под действием эстрогенов остеобласты начинают продуцировать цитокины и другие вещества

(см. главу 3, посвященную ремоделированию костной ткани), уменьшающие количество, активность и срок жизни остеокластов. Кроме того, эстрогены напрямую действуют на клетки-предшественники остеокластов, подавляя их реакцию на RANKL и на цитокины, секретлируемые остеобластами. В результате созревание остеокластов замедляется. Также эстрогены оказывают анаболическое действие, ускоряя пролиферацию и дифференцировку остеобластов и стимулируя их функцию [6]. В целом недостаточность эстрогенов влияет на скелет следующим образом: ремоделирование костной ткани ускоряется, а активность и эффективность клеточных популяций остеокластов возрастает [2].

Эстрогены относятся к веществам, замедляющим резорбцию костной ткани. Помимо них антирезорбтивным действием обладают бисфосфонаты и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), также известные как селективные агонисты/антагонисты эстрогенов. Перечисленные препараты уменьшают риск переломов, однако считается, что этот эффект вторичен, а в основе его лежит увеличение МПКТ, измеренной при DXA-денситометрии. Тем не менее, взаимосвязь МПКТ и риска переломов не так прозрачна, как кажется на первый взгляд. В больших проспективных когортных исследованиях риск переломов на фоне терапии эстрогенами снижался слишком быстро, чтобы этот эффект можно было объяснить только приростом МПКТ [7, 8]. Таким образом, у женщин в постменопаузе, не страдающих остеопорозом, ГТ предотвращает переломы (как позвоночника, так и других костей) за счет иных воздействий. В нескольких РКИ, посвященных изучению ГТ, было показано, что положительное влияние на риск переломов сохранялось даже после учета изменений МПКТ [9–11], но быстро исчезало после отмены эстрогенов [8]. Учитывая результаты обширных клинических исследований [12], было высказано предположение, что «сохраняющая кость» терапия замедляет ремоделирование костной ткани, что и объясняет быстрое уменьшение риска переломов. Возможно, дополнительный вклад в снижение риска переломов вносят множественные влияния эстрогенов на различные системы организма. Например, ГТ ассоциирована с уменьшенным риском падений в целом [13, 14], а склонность к падениям — один из определяющих факторов для переломов [15]. Более низкий риск падений можно объяснить и тем, что эстрогены увеличивают мышечную силу [18, 19] и поддерживают способность сохранять равновесие [16, 17], уменьшают выраженность симптомов гиперактивного мочевого пузыря [20] и оказывают благоприятное действие при таких заболеваниях, как катаракта [21] и возрастная макулопатия [22]. Кроме того, эстрогены играют ключевую роль в регуляции оси кальция — витамин D — ПТГ. Они увеличивают всасывание кальция [23] и его реабсорбцию в почках [24]. Также эстрогены ускоряют гидроксирование витамина D [25], т. е. его превращение в метаболически активную форму, и препятствуют возрастному повышению уровня ПТГ [26]. Наконец, эстрогены регулируют синтез, секрецию и гомеостаз ПТГ [27, 28].

Терапия эстрогенами и ее влияние на костную ткань

Все лекарственные формы эстрогенов, назначаемые в различных дозах в виде монотерапии или вместе с прогестинами, эффективно предотвращают

потерю костной массы во всех участках скелета и уменьшают частоту переломов в период постменопаузы. Наиболее убедительные доказательства их действия получены в РКИ, в которых снижение частоты переломов было первичной конечной точкой. Однако такие исследования, в которых переломы являются первичной конечной точкой, чрезвычайно дороги и длятся много лет. Поэтому часто в клинических исследованиях анализируются другие признаки, так называемые суррогатные конечные точки (например, изменения МПКТ или уровень маркеров костного ремоделирования).

Изменения МПКТ

В большом метаанализе, опубликованном в 2002 г. [29], оценивалась эффективность ГТ для профилактики и лечения постменопаузного остеопороза. В этот метаанализ было включено 57 исследований, в которых женщины рандомизировались на получение эстрогенов (в виде монотерапии или в сочетании с прогестинами) или плацебо. Каждое исследование продолжалось не менее года. В 55 исследованиях МПКТ поясничного отдела позвоночника, предплечья или шейки бедра оценивалась с помощью однофотонной абсорбциометрии, DXA-денситометрии или количественной компьютерной томографии (ККТ). Полученные результаты показали, что на фоне ГТ костная плотность во всех оцениваемых участках изменялась более выражено, различия были статистически значимы. Через год ГТ изменение МПКТ поясничного отдела позвоночника было больше на 5,4%, а МПКТ предплечья и шейки бедра — на 3,0 и 2,5% соответственно (рис. 8.1). В исследованиях WHI, не включенных в упомянутый метаанализ, МПКТ по поясничному отделу позвоночника и общему показателю бедра измерялись в начале исследования, через 1, 3 года и через 6 лет. В исследовании участвовали женщины, получавшие эстроген и прогестин (1024 пациентки) или только эстроген (938 пациенток). В группе эстрогена и прогестина МПКТ бедра через 3 года увеличилась на 3,7% (по сравнению с 0,14% в группе плацебо, $p < 0,001$) [10]. В группе эстрогена (СЕЕ) МПКТ по общему показателю бедра через 6 лет увеличилась на 1,8%, тогда как в группе плацебо МПКТ уменьшилась на 1,9% ($p < 0,0001$) [30]. Средние изменения МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе эстрогена и прогестина через 1, 3 года и 6 лет были больше на 3,3; 4,5 и 7,5% соответственно [10]. Аналогичные результаты были получены в группе эстрогена: через 6 лет прирост МПКТ в группе лечения составил 5,1% (статистически значимое изменение) [30].

Переломы

Снижение риска переломов — главный показатель эффективности ГТ. До того как были опубликованы результаты исследований WHI, все данные, подтверждающие эффективность эстрогенов в профилактике переломов, поступали из обсервационных исследований. Было проведено два метаанализа, в которые вошли РКИ, посвященные ГТ и содержащие данные о переломах позвонков [31] и других участков скелета [32]. Авторы сделали вывод, что на фоне ГТ риск переломов позвонков снижается на 33% (95% доверительный интервал (ДИ); 0,45–0,98; $p = 0,04$), а риск других переломов — на 27% (95% ДИ; 0,56–0,94; $p = 0,02$).

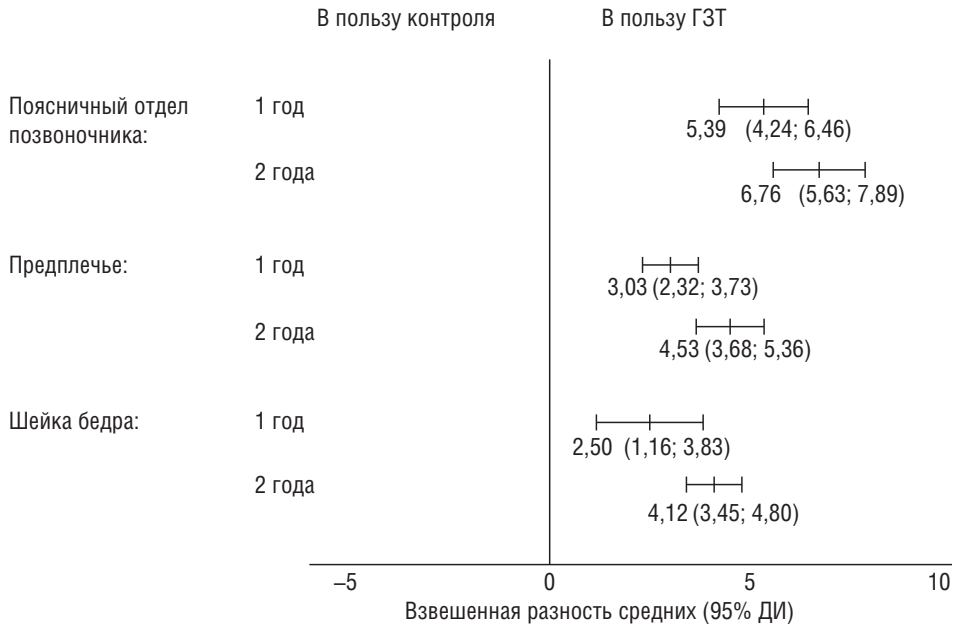


Рис. 8.1. Метаанализ эффективности ГТ для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза: взвешенная разность изменений костной плотности после ГТ в процентах. (Источник: Wells G. и соавт. (2002) [29].)

В исследованиях WHI, изучавших монотерапию эстрогеном и комбинированную терапию эстрогеном и прогестинном, в группе активного лечения наблюдалось меньше переломов. Относительные риски (ОР) переломов проксимального отдела бедра, клинически значимых переломов позвоночника и переломов в целом в группе эстрогена составили 0,65 (95% ДИ; 0,45–0,94), 0,64 (95% ДИ; 0,44–0,93) и 0,71 (95% ДИ; 0,64–0,80) соответственно [4]. В группе эстрогена и прогестина (исследование WHI) относительный риск переломов проксимального отдела бедра, клинически значимых переломов позвоночника и переломов в целом составил 0,67 (95% ДИ; 0,47–0,96), 0,65 (95% ДИ; 0,46–0,92) и 0,76 (95% ДИ; 0,69–0,83) соответственно [3]. Более того, проспективное исследование «Million Women’s Study», проведенное в Великобритании, показало, что продолжающаяся ГТ значительно уменьшает частоту переломов; относительный риск 0,62 (95% ДИ; 0,58–0,66; $p < 0,001$). Относительный риск был достаточно стабильным и практически не зависел от группы лечения (монотерапия эстрогенами или эстрогены в сочетании с прогестинами), дозы эстрогенов и типа лекарственных препаратов, содержащих эстрогены или прогестagens [8].

Отдельные лекарственные препараты

Конъюгированные конские эстрогены (СЕЕ) — наиболее хорошо изученные препараты для пероральной ГТ в стадии постменопаузы. Эффективность СЕЕ (0,625 мг/день в форме монотерапии и в сочетании с МРА в дозе 2,5 мг/день)