

ВЛИЯНИЕ ОСТЕОМЕДА ФОРТЕ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С ДЕФИЦИТОМ АНДРОГЕНОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В. Струков¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Елистратов²,
Л. Балькова⁴, доктор медицинских наук, профессор,
З. Ахмадева⁵, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Курашвили¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Сергеева-Кондраченко¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Усанов³, **О. Филиппова**³,
Р. Галева¹, кандидат медицинских наук,
Г. Долгушкина¹, кандидат медицинских наук,
А. Астафьева¹, кандидат медицинских наук

¹Пензенский институт усовершенствования врачей
²ООО Парафарм, Пенза
³Пензенский медицинский институт Пензенского государственного университета
⁴Мордовский государственный университет, Саранск
⁵Башкирский медицинский государственный университет, Уфа
E-mail: villor37@sura.ru

Изучено влияние нового отечественного препарата Остеомед форте на гормональный статус женщин с андрогенным дефицитом в комплексном лечении постменопаузального остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, дефицит андрогенов, постменопауза, Остеомед форте.

В репродуктивном периоде женщинам нужны 3 половых гормона (эстрогены, гестагены, андрогены). Физиологичность процесса старения в постменопаузе обеспечивают 2 из них (эстрогены и андрогены). Одной из главных причин развития постменопаузального остеопороза (ОП) считают дефицит эстрогенов, который независимо от причин недостаточности функции яичников инициирует процессы ускоренной потери костной массы. Поэтому для предотвращения постменопаузальных костных потерь широко применяется заместительная терапия эстрогенами, существенно снижающая частоту потери костной массы и костных переломов. Но ряд авторов полагают, что для развития ОП и метаболических нарушений в постменопаузе большее значение имеют андрогены. В пользу этого свидетельствует то, что рецепторы к андрогенам присутствуют практически во всех органах и тканях женского организма: костной ткани, центральной нервной системе, коже, сосудах, жировой ткани, в гладкой и поперечнополосатой мускулатуре. Поэтому дефицит андрогенов (ДА) у женщин может приводить к разным заболеваниям [1, 2].

Роль андрогенов в женском организме изучена недостаточно. Установлено, что андрогены необходимы не только для становления репродуктивной функции, но и для поддержания нормального гормонального статуса в разные возрастные периоды. Это объясняется тем, что они являют-

ся предшественниками биосинтеза эстрогенов у женщин. Изучаются геномные и негеномные эффекты андрогенов. Большинство периферических органов и тканей – костная ткань, молочные железы, сальные железы и волосные фолликулы, скелетные мышцы, жировая ткань, наружные половые органы – содержат специфические андрогенные рецепторы, в связи с чем андрогены воздействуют на плотность кости, массу и силу мышц, распределение жировой ткани, настроение, сексуальное влечение, познавательную функцию и ощущение общего благополучия. Помимо геномного, андрогены могут оказывать внегеномное действие, например в органах и тканях, в которых имеется фермент ароматаза, путем преобразования в эстрогены. В норме у взрослых мужчин уровень тестостерона (Т) в крови составляет от 300 до 1000 нг/дл, у женщин, по данным разных авторов, – от 20–50 до 80–120 нг/дл, т.е. примерно в 10 раз ниже [3, 7]. В связи с тем, что физиологические уровни андрогенов у женщин значительно ниже, чем у мужчин, даже небольшое нарушение образования или обмена андрогенов может приводить к развитию у женщин андрогендефицитного состояния.

В Принстоне (США) в 2001 г. прошла I Международная конференция по дефициту андрогенов у женщин, на которой было дано определение понятия «дефицит андрогенов» как нового диагностического термина для характеристики этого нарушения. Термином «андрогены» обозначают класс стероидов С19, которые у лиц обоих полов образуются в гонадах и надпочечниках. Они включают в себя Т, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А) и 5 α-дигидротестостерон (ДГТ). Что касается Δ-андрогенов – ДГЭА и ДГЭА-С, то 70–80% их общего количества продуцируется в надпочечниках и основная их часть превращается в А, Т, ДГТ и эстрогены. Из андрогенных стероидов Т и ДГТ имеют наибольшую биологическую активность. У молодых здоровых женщин ежедневная продукция Т в организме составляет примерно 300 мкг, т.е. около 5% от таковой у мужчин. 98% этого гормона связано с белком-глобулином, связывающим половые стероиды. С возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня всех андрогенов. Так, уровень общего и свободного Т, А и ДГЭА в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем – около 30%, в 70-летнем – 10% от такового у 20-летних женщин [4]. Исходя из этого, S. Kalinchenko и соавт. (2008) считают, что изучение роли андрогенов в костном метаболизме при ОП, остеопенических состояниях у женщин имеет большое значение.

В зависимости от уровня поражения возможны следующие причины ДА у женщин:

- яичниковая (овариэктомия, химио- или лучевая терапия); при овариэктомии происходит резкое снижение уровня как эстрогенов, так и андрогенов уже в 1-е сутки после операции;
- надпочечниковая недостаточность или адrenaлэктомия;
- гипоталамо-гипофизарная – гипопитуитаризм;
- медикаментозная, связанная с приемом кортикостероидов, антиандрогенных препаратов, оральных препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ);
- идиопатическая.

С наступлением менопаузы продукция Т постепенно снижается с 250 до 180 мкг. При этом снижение выработки в организме Δ-андрогенов начинается уже после 30 лет и к 70

годам составляет примерно 20% от их значений в молодом возрасте.

Клиническая картина при ДА характеризуется комплексом симптомов — эмоциональных, когнитивных, сексуальных, метаболических (снижение роста и минеральной плотности костной ткани — МПКТ). У каждой женщины, которая обследуется по поводу ОП, следует определить наличие симптомов депрессии, никтурии, поскольку эти нарушения нередко отмечаются у женщин с низкими уровнями и эстрогенов, и андрогенов.

Диагностика ДА предусматривает сбор психосоциально-го и медицинского анамнеза, объективный осмотр и лабораторные исследования. Диагноз ДА может быть поставлен только при нормальном уровне эстрогенов. Это касается как женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом, так и женщин в постменопаузе, получающих ЗГТ. Выявление низкого уровня андрогенов служит дополнительным критерием для постановки диагноза ДА. Однако этот признак не является основанием для постановки диагноза при отсутствии клинических признаков ДА. Согласно консенсусу Международной конференции по вопросам дефицита андрогенов (2001), лучше всего ДА отражает концентрация общего Т в сыворотке крови, определенная в утренние часы. Этот признак является «золотым стандартом» ДА у женщин. Таким образом, диагностика ДА достаточно сложна. Врачу в первую очередь следует убедиться, что симптомы, характерные для ДА, не обусловлены дефицитом эстрогенов. При нормальном уровне эстрогенов в организме появление характерных симптомов ДА может быть связано с другими (1 или несколькими) соматическими, эндокринными заболеваниями: гипо- или гипертиреозом; метаболическим синдромом; дефицитом витамина D; синдромом хронической усталости; хроническим психосоциальным стрессом на работе и в семье и др. Помимо низких уровней эстрогенов, причиной депрессии и снижения ощущения общего благополучия у женщин может стать низкий уровень Т [2–5].

При выявлении ДА следует также исключить ятрогенные причины — прием антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, седативных препаратов (барбитураты, бензодиазепины), антигипертензивных препаратов из группы β-адреноблокаторов (пропранолол, атенолол и др.), блокаторов кальциевых каналов (фелодипин, исрапидин), диуретиков (спиронолактон), гормональных средств (эстрогены, прогестагены, антиандрогены, кортикостероиды).

Развитию ДА способствует также длительный прием кортикостероидных препаратов при терапии ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др. Алкоголь и наркотические средства также угнетают продукцию Т. Антиандрогенный эффект указанных факторов объясняют: снижением продукции в яичниках А и Т; конкурентным подавлением 5α-редуктазы — фермента, превращающего Т в ДГТ в коже; снижением образования ДГЭА-С. Наиболее сильными антиандрогенами являются ципротерона ацетат, диеногест, хлормадинона ацетат.

Терапия ДА не разработана. В России, как и в большинстве стран мира, нет официально одобренных препаратов для заместительной терапии андрогенами женщин с ДА; ведение таких пациенток представляет определенные трудности. «Остаточные» С-19 стероиды, оказывающие слабое андрогенное воздействие, используются в составе препаратов для ЗГТ у женщин с ДА в перименопаузе (Кли-

монорм, Трисеквенс) и постменопаузе (Клиогест, Тиболон). При выраженных сексуальных нарушениях, тяжелом астенодепрессивном синдроме у пациенток с синдромом постовариэктомии даже при удаленной матке предпочтительнее использовать комбинированные препараты. Правильно подобранная ЗГТ оказывает комплексное благоприятное воздействие на психовегетативные расстройства, метаболические процессы, препятствует изменению пропорций тела, улучшает социальную адаптацию и общее качество жизни.

В настоящее время используют также препараты Т в виде инъекций, имплантатов, пластырей или гелей. Однако они далеко не безопасны как средства терапии ДА у женщин. Нередки побочные эффекты: ожирение, акне, рост волос на лице и теле, увеличение массы тела, снижение тембра голоса; возможны приступы гнева, агрессивность.

В литературе нам не встретилось рекомендаций по лечению ДА, которые бы базировались на результатах крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований.

В мировой практике имеется огромный опыт применения эстрогенной заместительной терапии, однако все больше появляется данных о том, что часто без коррекции возрастного АД не удается повысить качество жизни. Кроме того, широкое применение ЗГТ, особенно в пожилом возрасте, ограничено рядом противопоказаний (нарушение функции печени, склонность к тромбообразованию и тромбофлебитам, наличие гиперпластических процессов в матке и молочных железах). Риск развития рака молочной железы при ЗГТ возрастает на 30–50%.

В связи с изложенным поиск новых методов лечения возрастного ОП с ДА чрезвычайно актуален. Так как введение естественных гормонов эстрогенов и андрогенов имеет ряд недостатков, было предложено использовать растительные гормоны. В США в состав препарата, содержащего цитрат кальция и витамина D, включен генистеин — гормоны сои как субстрат для синтеза собственных гормонов. Нами разработаны новые технологии лечения ОП с использованием трутневого расплода в качестве донатора половых гормонов (патенты №2412616; 2497533; 2498811) [4]. На основе трутневого расплода разработаны 3 препарата. В 1 таблетке последнего из них — Остеомед форте — содержится витамин D₃ — 500 МЕ/сут, трутневый расплод — 100 мг, цитрат кальция — 500 мг. Трутневый расплод как донатор мужских половых гормонов повышает минеральную плотность костей.

При возрастном ОП, сочетающемся с ДА, в трабекулярных костях образуются полости вследствие усиленной резорбции трабекул, и в этих участках кости происходят переломы. Следует отметить, что в литературе нет работ, посвященных закрытию полостей.

Сейчас наши исследования сфокусированы на изучении способности разных остеопротекторов (в первую очередь — отечественных) влиять на нормализацию гормонального статуса при ОП у женщин, что должно предотвратить ухудшение морфометрических свойств стареющей кости и ее переломы.

Нами изучено влияние нового отечественного препарата Остеомед форте на гормональный статус женщин с АД при комплексном лечении постменопаузального ОП.

С 2009 г. по март 2013 г. на базе Центра остеопороза Пензенского института усовершенствования врачей обследова-

ны 72 женщины в возрасте 49–85 лет. ОП диагностировали на основании жалоб, осмотра, данных клинических, лабораторных, биохимических, рентгенологических исследований. В исследование включали только женщин с постменопаузальным ОП и гормонально и клинически подтвержденным АД, с МПКТ < -2,5 стандартного отклонения и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в клиническом испытании препарата. МПКТ определяли рентгеноабсорбционным методом на аппарате Osteometr-DTX-100. Только аппараты этого типа позволяют одновременно определять МПКТ, полостные образования в костях и их динамику.

Обследование включало в себя объективный осмотр, общеклиническое лабораторное обследование, а также гормональное исследование – определение общего Т и глобулинсвязывающего полового гормона (ГСПГ). Гормональное исследование производилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000. Тяжесть ОП оценивали по классификации ВОЗ.

Эффективность терапии определяли по данным динамического, клинического, лучевого (рентгеноабсорбционного) и лабораторного мониторинга, способности препарата закрывать полости в трабекулярных отделах костей или уменьшать их размеры. При этом мы пользовались собственной методикой, основанной на обработке и анализе графических изображений, получаемых с помощью денситометра. Для этих целей была разработана компьютерная система на языке программирования Delphi, которая производит численный анализ изображений (ТBS-шкала).

В зависимости от способа лечения ОП пациентки были подразделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и тяжести заболевания. Пациентки 1-й группы (n=38) получали Остеомед форте перорально (в 1 таблетке: цитрат кальция – 500 мг, трутневый расплод – 100 мг, витамин D₃ – 500 МЕ) по 1 таблетке утром и на ночь 3-месячными курсами 3 раза в год. Во 2-й группе (n=34) женщины получали 2 раза в день такими же курсами, как и в 1-й группе, карбонат кальция иностранного производителя, содержащий в 1 таблетке: витамин D₃ – 500 МЕ, кальций – 0,5 г. У всех пациенток до начала лечения и по его завершении определяли МПКТ и динамику размеров полостных образований рентгеноабсорбционным методом.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ StatSoft, Windows XP. Количественные признаки описывались средними и среднеквадратичными отклонениями. Данные представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

После завершения лечения в 1-й группе отмечался более выраженный клинический эффект, что проявлялось улучшением настроения, повышением активности, увеличением мышечной силы, уменьшением дизурических расстройств, снижением активности ОП. У 29 (74±7%) больных отмечено увеличение МПКТ и уменьшение размеров полостей, у 19 (50±8%) – закрытие полостей. В группе сравнения положительные сдвиги отмечены у 13 (38±8%) женщин, а уменьшение полостей – только у 4 (12±6%; $p < 0,05$). Лучший результат лечения препаратом Остеомед форте мы объясняем тем, что он содержит гормоны трутней – субстрат для синтеза в организме пациенток собственных гормонов.

При анализе гормональных показателей обнаружилось, что концентрация общего Т у женщин 1-й группы составила $1,1 \pm 0,4$ нмоль/л, 2-й – $1,2 \pm 0,5$ нмоль/л ($p > 0,05$) при референсных значениях для данного метода $1,7–3,4$ нмоль/л. Концентрация ГСПГ в 1-й и 2-й группах до лечения составляла соответственно $64,3 \pm 2,6$ и $62,8 \pm 2,9$ нмоль/л ($p > 0,05$). Через 9 мес терапии препаратом Остеомед форте у 29 из 38 пациенток отмечено улучшение состояния. Оценка лабораторных показателей выявила повышение концентрации общего Т в сыворотке крови с $1,1 \pm 0,4$ до $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,05$), концентрации ГСПГ – с $64,3 \pm 2,6$ до $115,0 \pm 5,9$ нмоль/л ($p < 0,05$). Во 2-й группе, получавшей карбонат кальция иностранного производителя, положительных сдвигов в содержании Т и повышении ГСПГ не отмечалось ни в одном случае.

На рис. 1, 2 представлен пример закрытия полостных образований у 1 женщины из группы, получавшей Остеомед форте. При остеометрии до назначения препарата у нее выявлены полостные образования. Через 10 мес лечения препаратом Остеомед форте полости закрылись (см. рис. 2).

Результаты исследования наглядно демонстрируют, что комбинация витамина D₃ с трутневым расплодом и цитратом кальция способствует нормализации уровня андрогенов у женщин, что ведет не только к улучшению общего состояния, исчезновению или ослаблению клинических проявлений ДА, но и к получению остеопротективного положительного эффекта с увеличением МПКТ, к уменьшению размеров полостей в трабекулярных отделах костей или их закрытию. Механизм положительного действия препарата Остеомед форте на морфологические проявления ОП у женщин не изучен. Полученные данные указывают на то, что старение сопровождается снижением гормонального андрогенного статуса. Это ведет к появлению клинических симптомов ДА и преобладанию процесса резорбции костной ткани над ее образованием, т.е. ОП – болезнь формирования костной ткани. Получены новые данные о

возможности нормализации гормонального статуса у женщин путем использования гормонов трутней, что подтверждено уменьшением или исчезновением клинических проявлений ДА, торможением развития ОП, закрытием полостей. Это имеет большое практическое значение, в том числе – для дальнейшей разработки анаболических стратегий комплексного лечения

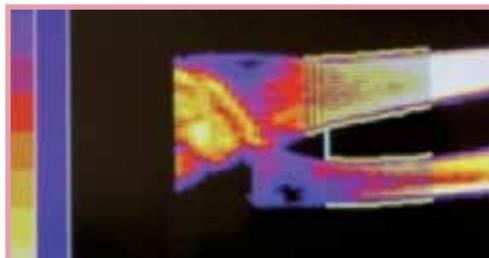


Рис. 1. Пациентка С., 52 лет; наличие полостей до лечения

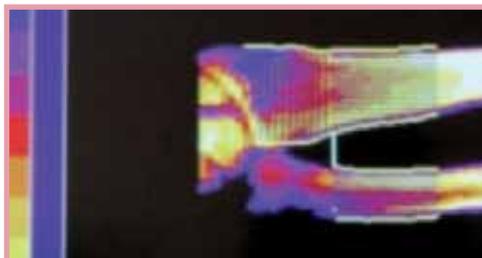


Рис. 2. Та же пациентка; полости через 10 мес лечения закрылись

возрастного ДА, ОП, особенно с наличием выраженных морфометрических проявлений и полостных образований в трабекулярных костях и снижением МПКТ. Для изучения механизмов действия препаратов группы Остеомеда необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, Остеомед форте дает выраженный гонадотропный эффект: способствует восстановлению концентрации андрогенов в крови; применение Остеомеда форте у женщин в постменопаузе – эффективное средство терапии постменопаузального ОП.

Литература

1. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // Леч. врач. – 2009; 3: 28–30.
2. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // Леч. врач. – 2010; 8: 78–83.
3. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Информационный материал по андрогенному дефициту для рассылки членам АГЭ, 2005 г.
4. Струков В.И., Елистратов Д.Г. Известные и новые технологии в лечении и профилактике остеопороза. Метод. рекомендации / Пенза, 2014; с. 46.
5. Kalinchenko S., Vishnevskiy E., Koval A. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study // The Aging Male. – 2008; 11 (Iss. 2): 57–61.
6. Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rollf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // Maturitas. – 2006; 53: 11–8.
7. Riverra-Woll L., Papalia M., Davis S. et al. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications // Hum. Rep. Update. – 2004; 10 (5): 421–32.

EFFECT OF OSTEOMED FORTE ON HORMONAL STATUS AND COURSE OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ANDROGEN DEFICIENCY

Professor **V. Strukov**¹, MD; **D. Elistratov**²; Professor **L. Balykova**⁴, MD; Professor **E. Achmedova**⁵, MD; Professor **L. Kurashvili**¹, MD; Professor **M. Sergeeva-Kondrachenko**¹, MD; **D. Usanov**³; **O. Filippova**³; **R. Galeeva**¹, Candidate of Medical Sciences; **G. Dolgushkina**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Astaf'eva**¹, Candidate of Medical Sciences

¹Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians

²ООО Parafarm, Penza

³Penza Medical Institute, Penza State University

The novel Russian Osteomed forte was tested for its effect on the hormonal status of women with androgen deficiency in the combination treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: osteoporosis, androgen deficiency, postmenopause, Osteomed forte.