

УДК 617.643.3

© Ермоленко Т.А., Игнатъев А.М., Тумасян К.П., 2010

ПРОФИЛАКТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АГОНИСТОМ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА Ермоленко Т.А., Игнатъев А.М., Тумасян К.П.

Одесский национальный медицинский университет

Ермоленко Т.О., Игнатъев О.М., Тумасян К.П. Профілактика структурно-функціональних змін кісткової тканини на тлі лікування агоністів гонадотропін-релізінг гормону // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 67-69.

«Поворотна» (add-back) терапія Клімактопланом є ефективним, патогенетично обґрунтованим методом профілактики зниження МПКТ на тлі лікування а-ГнРГ.

Ключові слова: а-ГнРГ, гіпофункція яєчників, кістковий метаболізм, "поворотна" (Add - back) терапія.

Ермоленко Т.А., Игнатъев А.М., Тумасян К.П. Профілактика структурно-функціональних змін кісткової тканини на фоні терапії агоністом гонадотропін-релізінг гормону // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 67-69.

«Возвратная» (Add-back) терапія Клімактопланом являється ефективним патогенетически обґрунтованим методом профілактики зниження мінеральної щільності кісткової тканини на фоні лікування агоністами гонадотропін-релізінг-гормону.

Ключевые слова: агонисты гонадотропін-релізінг гормону, гіпофункція яєчників, кістковий метаболізм, «возвратная» (Add-back) терапія.

Yermolenko T., Ignatyev A., Tumasyan K. Prevention of structural and functional changes of bone tissue during the treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 67-69.

Klimactoplan add-back therapy is an effective pathologically reasonable method for the prevention of the loss of bone mineral density during the treatment with the GnRH-A.

Key words: Key words: GnRH-A, hypofunction of ovaries, bone metabolism, «Add – back» therapy

Агонисты гонадотропін-релізінг гормону (аГн-РГ) – аналоги естественного Гн-РГ широко применяются в клинической практике для лечения заболеваний в гинекологической эндокринологии. Установлено, что непрерывное введение а-ГнРГ сначала приводит к непродолжительной стимуляции, а затем к длительной блокаде секреции гонадотропинов [6]. Известно, что эта блокада является временной, обратимой и сопровождается аменореей. Механизм действия а-ГнРГ на яичники состоит в прямом ингибирующем влиянии и уменьшении чувствительности к гонадотропинам. Отмечается снижение уровней половых гормонов - эстрогенов, прогестерона и тестостерона [3, 6].

Гипофункция яичников приводит к развитию широкого спектра расстройств, ухудшающих качество жизни женщин, к повышению риска развития метаболических нарушений: урогенитальных и трофических расстройств, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (атеросклероз), являющихся причиной инфаркта миокарда и инсульта, а также нарушений со стороны скелета (остеопороз), приводящих к переломам тел позвонков и шейки бедра [1, 4, 7]

Выраженность и тяжесть климактерических проявлений зависят от длительности и интенсивности терапии, подавляющей функцию яичников. После отмены 3-х месячной терапии аГнРГ вазомоторные и возможные урогениталь-

ные симптомы купируются в течение месяца самостоятельно, однако минеральная плотность костной ткани (МПКТ) не всегда восстанавливается до исходных значений [7,9]. Этому могут способствовать имеющаяся генетическая предрасположенность, эндокринопатия, нарушение функции кишечника, почек, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем и табакокурение, которые не только препятствуют формированию полноценного кальциевого депо в костной ткани, но и приводят к преобладанию процессов резорбции кости [3, 7]. По современным представлениям дефект кальциевого гомеостаза, развившийся на фоне гипострогенемии, наряду с ОП, может приводить к развитию широкого спектра заболеваний: остеоартрозу, артериосклерозу, артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения, ИБС, деменции, тяжесть которых прогрессирует в зависимости от выраженности остеопении. Эти заболевания предложено определять как «кальций – дефицитные» болезни человека [4, 7].

Поэтому актуальным является поиск и использование методов профилактики симптомов, характерных для климактерического синдрома и снижения МПКТ на фоне терапии а-ГнРГ. Применяемая в настоящее время «возвратная» (add-back) терапия женскими половыми стероидами является патогенетическим методом профилактики нарушений, обусловленных гипофункцией яичников [2, 3, 5, 6, 8, 10].

К альтернативным, негормональным методам профилактики и лечения расстройств, вызванных «медикаментозной менопаузой» относится назначение комплексного гомеопатического препарата Климактоплан, который обладает фитоэстрогенными свойствами, и оптимальная комбинация составных частей которого с разными принципами действия, вызывает синергический эффект в лечении соматических и психических расстройств при гипофункции яичников.

Цимицифуга, составная часть Климактоплана, является фитоэстрогенным селективным модулятором эстрогенных рецепторов, при взаимодействии с генами, регулируемые эстрогенами, оказывает селективное эстрогеноподобное действие на определенные органы.

Механизмы влияния фитоэстрогенов на гормоночувствительные клетки:

- способность фитоэстрогена конкурировать с эндогенными эстрогенами за рецепторы;
- способность фитоэстрогена стимулировать образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, который в свою очередь связывается с эндогенным эстрадиолом и тем самым предотвращает их эффекты на эндометрий и молочные железы;
- способность некоторых лигандов влиять на активность ароматазы и тем самым ингибировать периферическую конверсию андростендиона в эстрон;
- антиоксидантные свойства и способность ингибировать ангиогенез. *Cimicifuga racemosa* содержит в своем составе специфические три-терпены, имеющие сходство по химической структуре с эстрогенами (фитоэстрогены): цимицифугоиды, коричная кислота и ее производные. Цимицифуга содержит также изофлавоноиды, каротин, аскорбиновую кислоту, кальций, цинк, тиамин, селен, хром, салициловую кислоту [1].

Целью работы была оценка эффективности «возвратной» терапии комплексным гомеопатическим препаратом Климактоплан в профилактике снижения МПКТ на фоне лечения а-ГнРГ генитального эндометриоза.

Материал и методы. Обследовано 67 женщины репродуктивного возраста (средний возраст $35,3 \pm 0,4$ лет). Пациентки были рандомизированы в 2 группы: 1-ю (основную) группу составили 52 пациенток с генитальным эндометриозом (верификация диагноза – с помощью гистероскопии и лапароскопии), во 2-ю (контрольную) – вошли 15 здоровых женщин. Первая группа была разделена на 2 подгруппы: 1а - 32 пациентки получали гозерелин и климактоплан. В группу 1б (сравнения) вошли 20 женщин, которые не получали add-back терапию. Критерием включения было нормальное состояние МПКТ.

В качестве add-back терапии использовали селективный тканевой модулятор эстрогенной активности комплексный гомеопатический пре-

парат Климактоплан. Add-back терапию назначали через 14 дней от момента первой инъекции гозерелина и продолжали в непрерывном режиме по 2 таблетки 3 раза в день. Отмену add-back терапии производили через 28 дней от последней инъекции гозерелина.

Всем женщинам проводили гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, молочной железы, измерение АД, кольпоскопию, исследовали мазки на цитологию, Все эти исследования произведены исходно, через 6 месяцев и по показаниям в ходе выполнения исследования.

Состояние костного метаболизма оценивали с помощью маркера костной резорбции (МКР) - В-CrossLaps (СТх - С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена 1-го типа) на автоматическом анализаторе «Элексис» (2010). Биохимический МКР (СТх) является чувствительным тестом для ранней оценки (через 3 мес) эффективности терапии, когда другие методы еще неинформативны. СТх определяли исходно, через 3 и 6 месяцев лечения.

Для диагностики костных изменений применяли ультразвуковую денситометрию с использованием аппарата "Achilles express" фирмы Lunar. Измерения проводили по пяточной кости. Сравнение с нормой проводили по следующим показателям: 1) индекс жесткости (Stiffness index) 2) T-критерий для сравнения с нормальной пиковой костной массой, то есть с типичными значениями для того возраста, в котором минеральная плотность в данном участке максимальна; 3) Z-критерий - сравнение с типичными значениями для данного возраста. Исследования произведены исходно и через 12 месяцев наблюдения.

Все показатели обработаны методом вариационной статистики, использовали критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Сравнительный статистический анализ данных анамнеза, клинических признаков заболевания и результатов обследования не выявил статистических отличий между группами 1а и 1б.

Динамическое наблюдение за пациентками в ходе терапии, и полученные данные показали, что add-back терапия Климактопланом не понижала эффективности основного препарата – гозерелина.

На фоне проводимой терапии аГнРГ (1б гр.) уже через 3 месяца от начала лечения достоверно увеличился СТх на 17,4%, к 6-му месяцу - уровень СТх достиг значений, характерных для женщин в перименопаузе (СТх – $0,65 \pm 0,02$ нг/мл, $p < 0,05$). На фоне проводимой add-back терапии Климактопланом (1а гр.) через 3 месяца от начала лечения уровни МКР были без изменений, через 6 месяцев - достоверной отрицательной динамики МКР не отмечали (рис. 1).

Исходно у всех пациенток показатели денситометрии (Stiff index - $92,5 \pm 2,3\%$, T - $(-0,52 \pm 0,11SD)$, Z - $(-0,1 \pm 0,15SD)$) были в пределах

нормы для женщин репродуктивного возраста по критериям ВОЗ. Через год у 13 женщин 16гр. показатели остеометрии (Stiff index - $88,5 \pm 0,4\%$, T критерій - $(-0,8 \pm 0,2 \text{ SD})$, Z - $(-0,75 \pm 0,16 \text{ SD})$) были снижены в сравнение с контрольной группой ($p > 0,05$), но их значения не выходили за пределы нормы для женщин репродуктивного возраста по критериям ВОЗ.

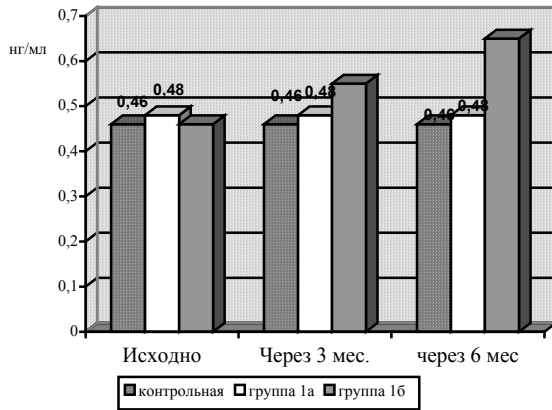


Рис.1. Динамика маркера резорбции на фоне лечения.

У 7 пациенток (16гр.) показатели денситометрии были снижены ($p < 0,05$) и соответствовали остеопении (Stiff index - $83,5 \pm 0,3\%$, T критерій - $(-2,0 \pm 0,4 \text{ SD})$, Z - $(-1,5 \pm 0,3 \text{ SD})$). Состояние МПКТ у женщин, получавших add-back терапию климактопланом (1а гр.), было без изменений.

Таким образом, гозерелин ацетат при длительном (6мес.) применении оказывает резорбтивный эффект на костный метаболизм у женщин репродуктивного возраста, что и подтверждает основной патогенетический механизм развития ОП – повышение скорости костного ремоделирования [7].

Климактоплан оказывает антирезорбтивное действие на костное ремоделирование на фоне лечения а-ГнРГ.

Выводы. «Возвратная» (add-back) терапия Климактопланом является эффективным, патогенетически обоснованным методом профилактики снижения МПКТ на фоне терапии а-ГнРГ.

Предотвращение ятрогенной потери МПКТ на фоне гипофункции яичников медикаментозного генеза в репродуктивном возрасте является залогом профилактики микро- и макрореломов костей в менопаузе, улучшения качества жизни.

Применение add-back терапии комплексным гомеопатическим препаратом Климактоплан дает возможность использования аГнРГ с минимальными побочными эффектами, что повышает приверженность терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балан В. Е. Возможности применения *Cimicifuga racemosa* в лечении климактерических нарушений (обзор литературы) // Проблемы репродукции 2008. – №2. – С.63–69.
2. Кузнецова И.В. Агонисты гонадолиберина и терапия прикрытия при гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин Проблемы репродукции. – 2010. – №1. – С.49–56.
3. Новикова В.А., Федорович О.К. Роль заместительной гормональной терапии в профилактике остеопороза у женщин с гипозестрогенной медикаментозного генеза // Проблемы репродукции. – 2007. – №2. – С.95-97
4. Роузвиза С.К. Гинекология./Под ред. Э.К. Айламазяна. М., МЕДпресс-информ.- 2004.- 520с.
5. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза // Consilium medicum.-2002.- Том 4.- № 8.- С.8-12
6. Сметник В.П., Долгова И.А. Агонисты ГнРГ и «возвратная» (Add – back) терапия // Проблемы репродукции.– 2004.- № 6.
7. Торопцова Н.В. Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D. // Гинекология.- 2003.- Том 7.- № 5-6.- С.52-55.
8. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain // Fertil. Steril.- 2006.-V. 86.- P. 220-222.
9. Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A., Breeze A. Gonadotrophinreleasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD001297.
10. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // Obstet. Gynecol.-2002.- V.99.- P.709-711.

Надійшла 13.10.2010 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін