

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ, А ТАКЖЕ ИХ КОМБИНАЦИИ СО СТАТИНАМИ НА ПАРАМЕТРЫ ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

БАРИНОВА И.В.^{1*}, БЛАНКОВА З.Н.², АСЛАНЯН Н.С.³, АГЕЕВ Ф.Т.⁴, РЯБЦЕВА О.Ю.⁵, КОЧЕТОВ А.Г.⁶, МАСЕНКО В.П.⁷

¹ м.н.с. научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ;

² к.м.н., младший научный сотрудник научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

³ аспирант научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

⁴ д.м.н., профессор, научный руководитель научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ;

⁵ врач-эндокринолог научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

⁶ д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН, заведующий отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов поведения и защиты головного мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

⁷ д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

В исследовании показано, что добавление статинов к комплексной терапии остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с различным сердечно-сосудистым риском помимо ожидаемого гиполипидемического эффекта и снижения артериальной жесткости (СПВкф, $-0,36$ м/сек по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$) сопровождается дополнительным увеличением минеральной плотности костной ткани (МПК) шейки бедра (на $4,9\%$, по сравнению с исходными значениями, $p < 0,05$). Терапия бисфосфонатами у женщин с постменопаузальным остеопорозом и различным сердечно-сосудистым риском сопровождалась не только ожидаемым снижением уровня маркеров костного обмена и увеличением МПК ($p < 0,05$), а также снижением центрального систолического давления (на $-4,14$ и $-4,18$ мм рт.ст. в подгруппах активной и базовой терапии по сравнению с подгруппой контроля, соответственно, все $p < 0,05$) и тенденцией к снижению СПВкф ($-0,31$ м/сек, $p = 0,056$). Динамика жесткости аорты коррелировала с изменениями интенсивности костного ремоделирования (для PINP $r = 0,47$, $p = 0,019$, для СИТР $r = 0,40$, $p = 0,05$), а также центрального систолического давления ($r = 0,52$, $p = 0,008$)

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, статины, жесткость артерий



ВВЕДЕНИЕ

В последние годы проводится немало исследований, посвященных взаимосвязи остеопороза и атеро-артериосклероза [1,2], а также поиску новых возможностей их медикаментозной коррекции в связи с обнаруженными общими механизмами развития этих заболеваний и факторами риска. Так, в исследованиях показано влияние бисфосфонатов на процессы атеросклероза [3-5], а статинов на костную ткань [6-9], вероятно, за счет их общего механизма действия через метаболический путь холестерина. Ингибируя фермент ГМГ-КоА-редуктазу, статины, с одной стороны, оказывают гиполипидемический эффект, с другой — могут приводить к подавлению функционирования остеокластов, оказывая антирезорбтивный эффект [10]. Этот эффект сходен с основным механизмом действия бисфосфонатов — наиболее эффективных препаратов, применяемых для лечения остеопороза [11,12]. Кроме того, обсуждается анаболический эффект статинов на костную ткань за счет увеличения экспрессии костного морфогенного белка-2 и дифференцировки остеобластов [13].

Процессы атеро- и артериосклероза сопровождаются увеличением артериальной жесткости, при этом известно, что увеличение жесткости аорты является неблагоприятным прогностическим фактором, повышающим риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [14-16]. В настоящее время достигнуты большие успехи по влиянию лекарственных препаратов различных групп на эластические свойства артерий, в том числе статинов [17-20]. Однако продолжается поиск веществ, способных воздействовать на жесткость сосудистой стенки, что возможно, откроет новые перспективы в изучении механизмов ее увеличения. Одним из вариантов такого воздействия может являться применение бисфосфонатов, в нескольких исследованиях показавших влияние на эластические свойства артерий [21,22].

Малоизученным остается вопрос комбинированной терапии бисфосфонатами и статинами по влиянию как на сосудистую стенку [23], так и на костную ткань [24]. Результаты клинических исследований по действию статинов на параметры костного обмена (минеральную плотность костной ткани (МПК), маркеры костного обмена) показали неоднозначные результаты [25-27].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка возможностей влияния терапии бисфосфонатами и их комбинации со статинами на параметры жесткости аорты у женщин с постменопаузальным остеопорозом, а также оценка взаимосвязи изменений жесткости аорты с динамикой параметров костного обмена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, проспективное, сравнительное исследование включались женщины от 45 до 70 лет в постменопаузальном периоде с низким и умеренным риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE (менее 5%) и наличием факторов риска (ФР) остеопороза. После комплексного обследования на базе Научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (общеклиническое обследование, биохимический анализ крови, исследование уровней 25-гидроксивитамина Д (25(OH)Д) и паратиреоидного гормона (ПТГ), аппаратная тонометрия) и повторного определения уровня сердечно-сосудистого риска на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [28], пациенткам была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Все пациентки, имеющие снижение МПК по результатам денситометрии, были консультированы эндокриноло-

* e-mail: ndo-barinova@yandex.ru

гом на базе научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и получили рекомендации по профилактике и лечению остеопороза [29]. Пациенткам с диагностированным остеопорозом (n=25) было предложено проспективное наблюдение. После получения письменного согласия пациентки были разделены на две группы путем рандомизации с использованием метода случайных чисел (программа STATISTIKA 6.0). Первая группа (активное ведение, n=7) получала терапию препаратами алендроновой кислоты в дозе 70 мг 1 раз в неделю и симвастатина в дозе 20 мг/сут. Вторая группа (базовое ведение, n=11) находилась только на пероральной терапии алендроновой кислотой в дозе 70 мг 1 раз в неделю. Всем пациенткам дополнительно назначались альфакальцидол в дозе 1мкг/сут и карбонат кальция в дозе 500 мг/сут. После включения в исследование пациенткам, участвующим в проспективном наблюдении, через 1 месяц, и в последующем каждые 3 месяца проводилось контрольное лабораторное исследование крови и мочи. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Коррекция терапии производилась в соответствии с общепринятыми рекомендациями по лечению АГ и остеопороза [28,29]. Третью группу (контроль, n=7) составили пациентки, отказавшиеся от динамического наблюдения. Отказ от проспективного наблюдения должным образом фиксировался в амбулаторной карте. Пациенткам были выданы рекомендации по лечению и профилактике остеопороза. Через 12 месяцев пациентки контрольной группы были приглашены и прошли повторное обследование. Опрос показал, что они нерегулярно принимали препараты кальция и (альфакальцидол) витамина Д.

В исследование не включались пациентки с выраженной гиперлипидемией (ОХС более 7,5 ммоль/л), артериальной гипертонией 2-3 степени, ишемической болезнью сердца, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, доказанным атеросклерозом любой локализации, вторичными причинами остеопороза, сахарным диабетом, принимавшие лекарственные препараты, которые могли повлиять на костный и липидный обмен.

Среди ФР осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оценивались следующие: возраст (старше 65 лет), уровень общего холестерина (ОХС более 5,0 ммоль/л) или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП более 3,0 ммоль/л), или липопротеидов высокой плотности (ЛПВП менее 1,2 ммоль/л), или триглицеридов (ТГ более 1,7 ммоль/л), факт курения, наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), объем талии (более 88 см), уровень глюкозы плазмы натощак (5,6-6,9 ммоль/л) [28].

Биохимическое исследование крови на селективном анализаторе Architect C8000 (Abbot, USA) включало определение уровней ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, кальция, фосфора, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. При повышении уровня глюкозы крови проводился тест толерантности к глюкозе.

Уровень маркеров костного обмена (С-концевой телопептид коллагена I типа — С1ТР (СТХ), N-концевой проколлаген пропептида I типа — PINP), уровень ПТГ в сыворотке крови, 25(ОН)Д в плазме крови определялись на электрохемилюминисцентном анализаторе ELECSYS 2010.

Аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления (систолического в аорте — САД Ао, диастолического в аорте — ДАД Ао, данные получены при регистрации пульсовой волны на сонной артерии) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВкф, прямой способ измерения дистанции), отражающей жесткости аорты, выполнялась на приборе Sphygmocor (AtcorMedical, Австралия).

МПК шейки бедра (ШБ) и поясничного отдела позвоночника (L1-L4) измерялась методом DXA на аппарате Hologic

Discovery (США) по стандартной методике. Диагноз остеопороза устанавливался по Т-критерию при снижении костной массы менее -2,5 SD от пиковой костной массы, в любом из исследуемых отделов скелета.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 18.0. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде частот и процентов, непрерывных количественных данных — при нормальном распределении в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала или стандартного отклонения (SD), при ненормальном распределении в виде медианы (Md) и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квантилей (Q). Анализ результатов проводился исходя из распределения по группам на этапе рандомизации (ITTanalysis). Разность значений переменных между визитами рассчитывалась путём вычитания значения предыдущего визита от значения последующего визита. Положительная разность свидетельствовала об увеличении значения переменной в динамике визитов, отрицательная разность — о снижении значений переменной в динамике визитов. Значение вероятности (P_{Rlog}) менее 0,05 демонстрировало статистическую значимость. Ассоциации между переменными выявлялись с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок и коэффициента корреляции Спирмана при ненормальном распределении или малых размерах выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование включено 25 женщин, средний возраст 58,3 лет (95%ДИ 51,0-66,0), с низким и умеренным риском ССЗ и постменопаузальным остеопорозом. из них артериальная гипертония I степени установлена у 8 пациенток (32%). В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии после комплексного обследования у пациенток с АГ проведена повторная оценка уровня ССР. Признаки метаболического синдрома выявлены у 3 пациенток (37,5%), которые перешли в группу высокого добавочного риска. После разделения всех пациенток на группы лечения они были сопоставимы по основным сердечно-сосудистым факторам риска, возрасту, ИМТ, другим клиничко-демографическим показателям (Таблица 1). Имелась тенденция к большей частоте наличия артериальной гипертонии в группе активной терапии по сравнению с группами базового ведения и контроля ($p=0,073$ и $p=0,069$, соответственно).

Все пациентки на момент рандомизации находились на стандартной подобранной гипотензивной терапии с достижением целевых значений уровня АД. Ведение больных за период наблюдения осуществлялось в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ и остеопороза [28,29]. Изменения терапии не были статистически значимыми при внутригрупповом и межгрупповом сравнении (Таблица 2).

В группе активной терапии выявлено статистически незначимое снижение уровня офисного САД на 7,29 мм рт.ст. и ДАД на 7,13 мм рт.ст. В контрольной группе выявлено увеличение офисного САД на 4,57 мм рт.ст. и ДАД на 2,29 мм рт.ст., однако сравнение внутригрупповых и межгрупповых изменений не выявило статистически значимой разницы. В группе базовой терапии изменение уровня офисного САД и ДАД не превышали 1 мм рт.ст. и являлись статистически незначимыми ($p>0,05$).

Исходно уровни ОХС, ЛПНП были сопоставимы между подгруппами. В подгруппе комбинированной терапии произошло ожидаемое статистически значимое наибольшее снижение уровня ОХС на 20,7%, ЛПНП на 25%, ТГ на 35%. Уровень ЛПВП в подгруппе активного ведения статистиче-

Таблица 1.

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов в группах лечения

Параметр	Активная n=7	Базовая n=11	Контроль n=7	p
Возраст, М (95%ДИ)	59,3 (51,0-66,0)	57,5 (48,0-65,0)	58,7 (52,0-68,0)	NS
ИМТ, кг/м ² , М (95%ДИ)	28,0 (26,8-30,2)	25,6 (17,4-29,8)	24,6 (18,0-31,6)	NS
АГ, n(%)	5 (71,4)	2 (18,2)	1 (14,3)	NS
Дислипидемия, n(%)	7 (100,0)	11 (100,0)	7 (100,0)	NS
НТГ, n(%)	1 (14,3)	1 (9,1)	1 (14,3)	NS
Курение, n(%)	0	1 (9,1)	0	NS
Длительность менопаузы, годы, М (95%ДИ)	9,86 (2,0-16,0)	13,5 (4,0-30,0)	11,3 (2,0-19,0)	NS
САД, мм рт.ст., М (95%ДИ)	126,6 (110,0-135,0)	124,8 (105,0-150,0)	123,0 (103,0-139,0)	NS
ДАД, мм рт.ст., М (95%ДИ)	77,7 (70,0-90,0)	79,3 (64,0-90,0)	77,3 (67,0-86,0)	NS
ПТГ, нг/мл, М (95%ДИ)	38,5 (20,6-58,8)	31,6 (20,6-58,0)	39,7 (20,2-73,1)	NS
25(ОН)Д, нг/мл, М (95%ДИ)	29,3 (15,0-68,0)	23,1 (7,00-43,00)	33,2 (22,0-50,0)	NS
ЩФ, ммоль/л, М (95%ДИ)	194,4 (140,0-238,0)	158,4 (100,0-214,0)	200,4 (112,0-284,0)	NS
PINP, мг/дл, М (95%ДИ)	57,7 (36,3-75,3)	59,3 (37,0-82,6)	61,5 (46,3-83,7)	NS
СТХ, нг/мл, М (95%ДИ)	0,420 (0,178-0,661)	0,450 (0,130-0,979)	0,500 (0,306-0,684)	NS
МПК L1-L4, г/см ² , М (95%ДИ)	0,750 (0,629-1,047)	0,730 (0,682-0,773)	0,740 (0,571-1,034)	NS
МПК ШБ, г/см ² , М (95%ДИ)	0,610 (0,558-0,658)	0,660 (0,567-0,759)	0,580 (0,501-0,734)	NS

Таблица 2.

Динамика принимаемой терапии за период наблюдения

Параметр	Активная n=7	Базовая n=11	Контроль n=7	p
ИАПФ, исх/выкл, n(%)	3 (42,9)/3 (42,9)	2 (18,2)/2 (18,2)	1 (14,3)/0	NS
АРА, исх/выкл, n(%)	2 (28,6)/2 (28,6)	0/1 (9,1)0	0/1 (14,3)	NS
β-блокаторы, исх/выкл, n(%)	0/1 (14,3)	0/0	0/0	NS
Антагонисты кальция, исх/выкл, n(%)	0/0	0/0	0/0	NS
Диуретики, исх/выкл, n(%)	1 (14,3)/1 (14,3)	0/1 (9,1)	0/0	NS

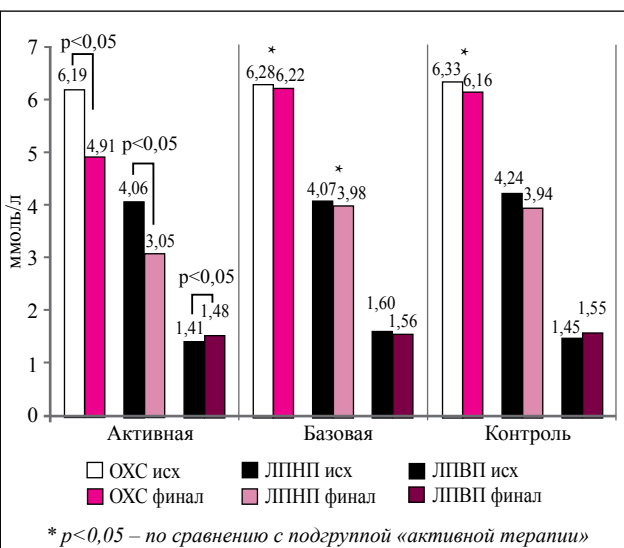


Рис. 1. Динамика липидного профиля

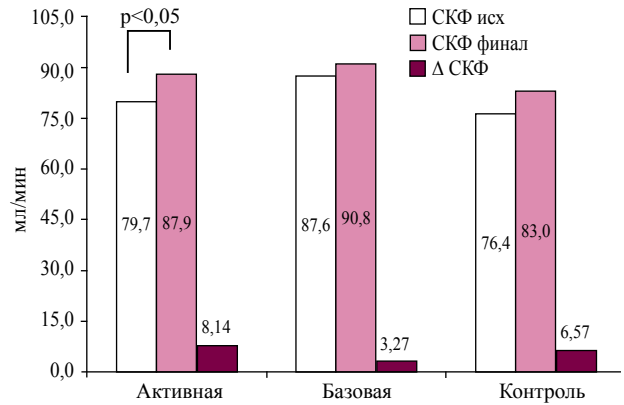
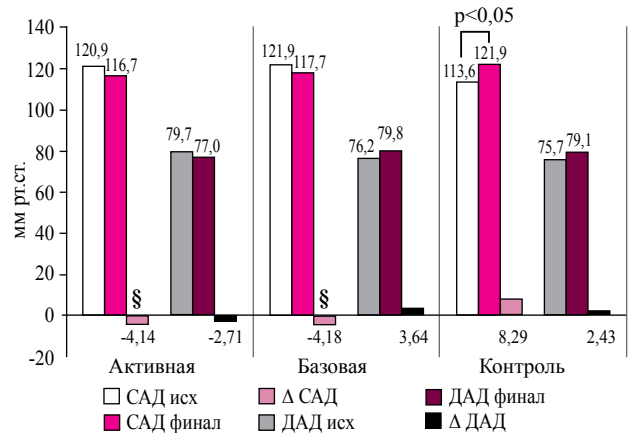


Рис. 2. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации



§ p < 0,05 – по сравнению с контрольной подгруппой

Рис. 3. Динамика центрального аортального систолического и диастолического давления

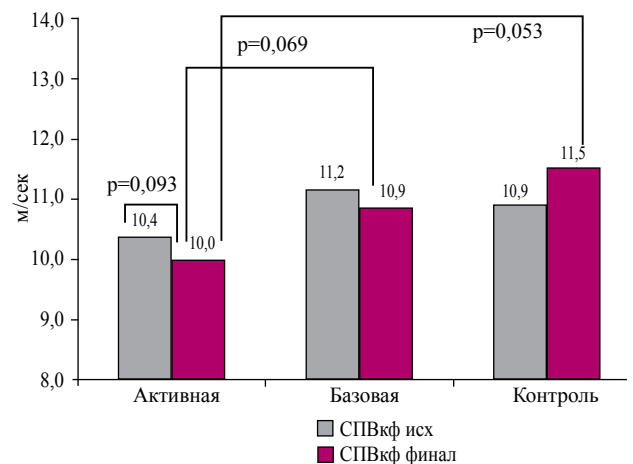


Рис. 4. Динамика показателей артериальной жесткости по результатам апplanationной тонометрии

ски значимо увеличился на 5%, p < 0,05. Терапия бисфосфонатами не привела к статистически значимому изменению липидов крови, также как и в группе контроля, хотя в этих группах отмечалось снижение уровней ОХС и ЛПНП, но менее чем на 0,2 ммоль/л. (Рисунок 1).

Терапия бисфосфонатами (группы комбинированной и базовой терапии) привела к ожидаемому статистически значимому снижению уровней маркеров костного обмена, как синтеза, так и резорбции костной ткани (PINP на 67% и 58%, щелочной фосфатазы на 33% и 30%, С1Х

на 84% и 67%, соответственно, $p < 0,05$). Дополнительного влияния статинов на уровни маркеров костного обмена не выявлено.

Исходно группы были сопоставимы по уровню скорости клубочковой фильтрации. Во всех группах отмечался прирост СКФ, однако статистически значимым он был только на фоне статинотерапии в комбинации с бисфосфонатами (на 8,14 ммоль/л). В остальных двух подгруппах изменения были статистически незначимыми ($p > 0,05$, Рисунок 2).

Исходно концентрация 25(ОН)Д между подгруппами лечения статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Внутригрупповые изменения содержания 25(ОН)Д не были статистически значимыми, также, как и динамика этих изменений при межгрупповом сравнении.

В группах активной и базовой терапии за 12 месяцев лечения средний статистически значимый прирост МПК L1-L4 составил 0,050 г/см² (6,7%) и 0,070 г/см² (9,6%), соответственно (по сравнению с исходными значениями). Прироста МПК L1-L4 в группе контроля не произошло, при этом наблюдались статистически достоверные отличия по динамике этого показателя между группами активной и базовой терапии и контроля. Дополнительных изменений на фоне статинотерапии не выявлено. В группе активной терапии после лечения отмечался статистически значимый средний прирост МПК ШБ на 0,030 г/см² (4,9%) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). В подгруппе базовой терапии и контроля статистически значимых изменений МПК не выявлено.

На фоне лечения бисфосфонатами (подгруппы активной и базовой терапии) отмечалось недостоверное по сравнению с исходными значениями снижение уровня центрального систолического давления, однако его динамика была статистически значимой по сравнению с группой контроля, в которой его значение статистически значимо увеличилось. На фоне различных схем терапии не выявлено значимых внутригрупповых и межгрупповых изменений центрального диастолического давления между подгруппами (Рисунок 3).

Средний исходный уровень каротидно-феморальной скорости пульсовой волны не отличался между подгруппами. На фоне лечения бисфосфонатами (группы активной и базовой терапии) отмечалось незначимое снижение значений СПВкф по сравнению с исходными значениями, тогда как в подгруппе контроля его увеличение. На финальном визите в подгруппе комбинированной со статинами терапии имелась тенденция к более низким значениям уровня СПВкф по сравнению с подгруппами базового ведения и контроля (Рисунок 4).

Снижение жесткости артерии на фоне терапии бисфосфонатами по сравнению с подгруппой контроля не достигло статистической значимости (- 0,31 м/сек, $p = 0,056$). Только комбинированная терапия бисфосфонатами и статинами позволила статистически значимо снизить СПВкф по сравнению с подгруппой контроля (- 0,36 м/сек, $p < 0,05$, Рисунок 5).

Динамика СПВкф прямо коррелировала с динамикой центрального аортального систолического давления ($r = 0,52$, $p = 0,008$), взаимосвязи с динамикой офисного САД ($r = 0,02$, $p = 0,94$) и ДАД ($r = 0,18$, $p = 0,38$) не выявлено. Помимо корреляции с динамикой центрального аортального систолического давления, изменения СПВкф прямо коррелировали с динамикой уровня маркеров костного обмена (PINP, CTX). Взаимосвязи изменений СПВкф с динамикой МПК L1-L4 и ШБ, также, как и с ОХС ($r = 0,12$, $p = 0,53$) и уровнем ЛПНП ($r = -0,78$, $p = 0,71$) не обнаружено (Рисунок 6).

Изменения центрального аортального систолического давления не были взаимосвязаны с изменениями офисного САД ($r = 0,017$, $p = 0,94$), а коррелировали с динамикой уровня PINP и CTX (Таблица 3).

Взаимосвязь динамики центрального систолического давления с изменениями уровня маркеров костного обмена

Параметр	Δ САД Ао
Δ PINP	0,46 *
Δ CTX	0,42 *

* $p < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании оценивались возможности медикаментозного влияния стандартной терапии остеопороза и ее комбинации со статинами на эластичность сосудов у женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом результатов предыдущих экспериментальных и клинических

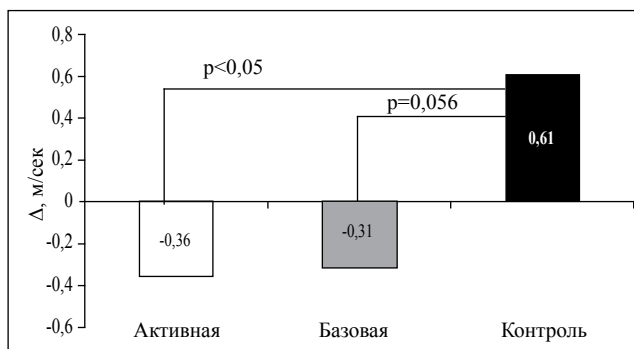


Рис. 5. Динамика показателей жесткости артерии

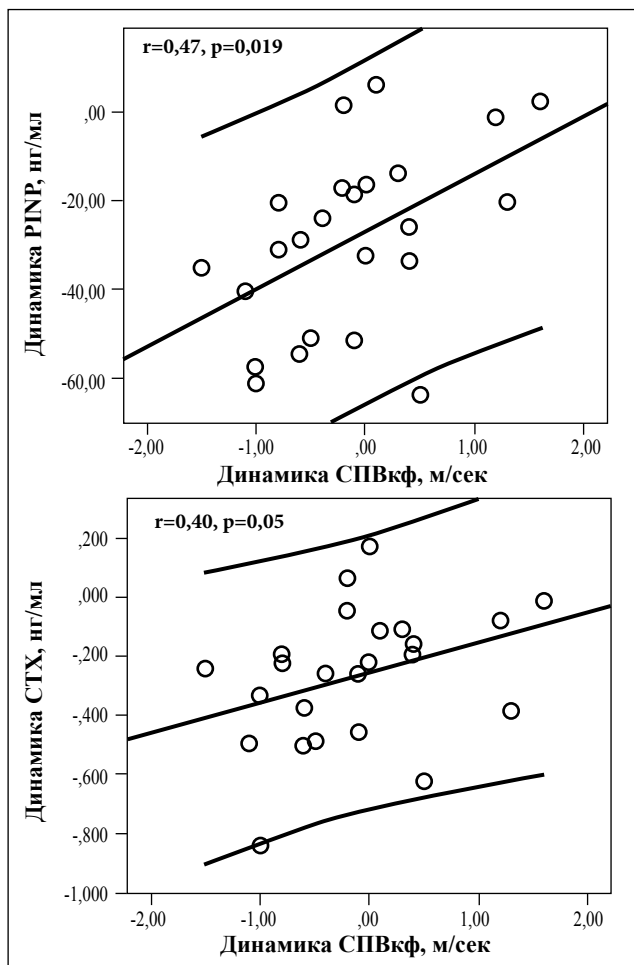


Рис. 6. Взаимосвязь динамики скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте с изменениями маркеров костного обмена

исследований, а также взаимосвязь изменений жесткости аорты с динамикой параметров костного обмена.

Для нивелирования влияния основных факторов, воздействующих на изучаемые показатели, группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и принимаемой терапии.

Добавление статинов к стандартной терапии остеопороза привело к положительному изменению липидного профиля, что согласуется с проведенными ранее исследованиями. Работы по применению статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ (JUPITER) показали, что снижение уровня ЛПНП на 50% у больных с его исходными значениями $<3,4$ ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным уровнем С-реактивного белка, снижало частоту сердечно-сосудистых событий на 44% [30]. Однако у больных АГ с низким и средним сердечно-сосудистым риском положительное влияние статинов четко не установлено [31]. В настоящее время статины являются наиболее распространенными препаратами в лечении ГЛП Iа, Iб, III типов. В крупных рандомизированных клинических исследованиях была показана их высокая эффективность по снижению уровней ОХС и ЛПНП: 4S [32], WOSCOPS [33], LIPID [34], CARE [35], HPS [36]. В связи с действием бисфосфонатов на метаболический путь холестерина мы ожидали появления дополнительного эффекта алендроновой кислотой на липидный спектр крови, однако в нашем исследовании не выявлено влияния терапии бисфосфонатами на уровень липидов. Ранее несколькими клиническими исследованиями был показан гиполипидемический эффект бисфосфонатов. В работе Adams S (2000) исследовалось влияние бисфосфонатов на липидный профиль у 87 женщин в период постменопаузы с умеренным и тяжелым остеопорозом. Половине из них (44 женщины) в течение года 1 раз в 2 месяца вводилась в/в инфузия неридроната (Neridronate) в дозе 50 мг, разведенного в 100 мл физиологического раствора. Группа контроля составила 43 человека. В контрольной группе не было получено статистически значимой динамики по каким-либо биохимическим показателям. В группе лечения выявлено снижение уровня атерогенных показателей (ОХС, ТГ, ЛПНП, Apo B). Уровни Apo-A1 и ЛПВП (до 17-18%) прогрессивно увеличивались. Таким образом, исследователи сделали вывод, что парентеральные аминокислоты бисфосфонаты значимо влияют на липидный обмен, что может иметь важное клиническое значение [5]. Результаты нашей работы могут быть объяснены небольшой численностью испытуемых, отличной от других исследований схемой приема бисфосфонатов и длительности наблюдения.

В группах активного и базового ведения прием бисфосфонатов привел к ожидаемому статистически значимому снижению концентрации маркеров костного обмена, что свидетельствует о высокой эффективности препарата. Известно, что терапия бисфосфонатами у женщин с постменопаузальным остеопорозом приводит к быстрому снижению уровня биохимических маркеров формирования и резорбции костной ткани уже в первые 3 месяца лечения [12]. Комбинированный прием бисфосфонатов и статинов не привел к потенцированию эффекта и дополнительному снижению уровня маркеров костного обмена. Данные литературы не дают однозначного ответа на вопрос о влиянии статинотерапии на интенсивность костного ремоделирования. Большинство исследований, в том числе рандомизированных, плацебо-контролируемых, не доказали изменения уровня маркеров костного обмена на фоне терапии статинами [26,37,38]. Несколько исследований выявили небольшое снижение активности щелочной фосфатазы, в том числе на максимальной дозе статинов (симвастатин 80 мг/сут) [27]. Таким образом, наши результаты соответствуют большинству ранее проведенных исследований, не выявивших дополнительного влияния статинов на интенсивность костного ремоделирования. Результаты могут быть обусловлены

небольшой численностью исследуемой выборки, небольшой дозой препарата (симвастатин 20 мг/сут).

В данном исследовании только комбинированная терапия бисфосфонатами и статинами привела к статистически значимому увеличению скорости клубочковой фильтрации от исходного значения, по сравнению с другими схемами терапии. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что статины могут обладать нефропротективным эффектом у пациентов с хроническими болезнями почек. В исследовании GREACE доказано увеличение клиренса креатинина на 12% в группе аторвастатина по сравнению с 4,9% в группе контроля [39]. Субанализ крупного 5-ти летнего исследования TNT, в котором изучалось влияние аторвастатина в дозе 10 и 80 мг/сут на функцию почек, показал, что СКФ возросла на $3,5 \pm 0,14$ мл/мин/1,73 м² на фоне терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут, и увеличилась на $5,2 \pm 0,14$ мл/мин/1,73 м² на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина [40]. Наоборот, в мультицентровом двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании здоровых мужчин и женщин, находящимся на терапии розувастатином 20 мг/сут или плацебо, не выявлено влияния терапии розувастатином на уровень СКФ [30]. Таким образом, в нашем исследовании терапия статинами статистически значимо привела к улучшению функции почек у пациенток с остеопорозом по сравнению с исходными значениями, что соответствует некоторым ранее полученным результатам и может являться дополнительным преимуществом комбинированной терапии у данной категории больных.

На фоне базовой терапии остеопороза выявлен прирост МПК L_1-L_4 , что согласуется с проведенными ранее исследованиями. В группе комбинированной терапии также выявлен статистически значимый прирост МПК ШБ. В настоящее время алендронат рекомендован в качестве препаратов первой линии лечения остеопороза и рассматривается как «золотой стандарт» при сравнении эффективности с препаратами других групп [29, 41]. Положительный эффект статинов на МПК был показан и в ранее проведенных исследованиях. Недавно опубликованный мета-анализ, включивший 34877 пациентов в возрасте от 44 до 66 лет (3824 — группа вмешательства) в 12 различных странах мира, показал, что статины увеличивают МПК L_1-L_4 и ШБ, что доказывает их положительный эффект на костную ткань [42]. Таким образом, можно предполагать возможный дополнительный положительный эффект комбинированной терапии бисфосфонатами и статинами на МПК ШБ, что требует подтверждения в более длительных исследованиях с большим числом участников.

Результаты исследования позволяют предположить влияние бисфосфонатов на параметры центрального аортального давления и артериальной жесткости, оказывая дополнительный положительный эффект терапии остеопороза. При этом, помимо взаимосвязи с динамикой центрального систолического давления, изменения СПВкф были связаны с динамикой маркеров костного обмена, что еще раз позволяет предположить наличие общих механизмов поражения сосудистой стенки и костной ткани. Исследованиями показано, что бисфосфонаты накапливаются в атеросклеротических бляшках аорты, бедренных артерий [43] и в непораженной аорте [44]. Хотя бисфосфонаты могут связываться с высокой аффинностью с кальцием в АСБ, также они могут фагоцитироваться макрофагами [45], что препятствует формированию пенитых клеток [46]. Этидронат был первым бисфосфонатом, прием которого привел к снижению формирования АСБ в артериях кроликов, находящихся на высоко-калорийной диете и терапии препаратами витамина Д без изменения уровня кальция сыворотки крови [47]. Экспериментальные исследования этидроната, памидроната и клондроната показали ингибирование процессов атеросклероза без влияния на уровень липидов крови [3,48,49]. В литературе имеется всего несколько работ по изучению влияния бисфосфонатов на эластичность сосу-

дистой стенки. В одной из них использовался метод контурного анализа пульсовой волны, в которой доказано улучшение эластических свойств артерий на фоне терапии бисфосфонатами [21]. Второе исследование с использованием апplanationной тонометрии выявило тенденцию к снижению СПВ на каротидно-фemorальном сегменте, однако исследование проводилось у пациентов с терминальной ХПН [22]. Нами не найдено исследований, в которых оценивалась взаимосвязь изменений жесткости артерий с маркерами костного обмена у пациенток с остеопорозом. Основными механизмами положительного влияния бисфосфонатов на эластичность сосудов могут быть стабилизация или снижение кальцификации артерий (атеро-и артериосклероза) [50, 51], снижение воспаления в сосудистой стенке [52].

Нами не получено дополнительного влияния статино-терапии на уровень центрального аортального давления. Ранее в литературе обсуждался вопрос и гипотензивном эффекте статинов, который имеет теоретическое обоснование и клиническое подтверждение. Мета-анализ Strazzullo P (2007), в котором анализировалось 20 исследований, в том числе рандомизированных контролируемых, с участием 828 пациентов, выявил небольшое, но достоверное снижение САД (-1.9, 95% ДИ от -3.8 до -0.1 мм рт. ст.), причем максимальный эффект отмечался при САД более 130 мм рт.ст. (-4.0, 95% ДИ от -5.8 до -2.2 мм рт. ст.) на фоне терапии статинами [53]. Однако последний мета-анализ Vanach M (2013) не выявил влияния терапии статинами на уровень систолического и диастолического артериального давления [54].

В настоящее время по результатам некоторых исследований имеются данные об улучшении эластических свойств артериальной стенки на фоне терапии статинами у пациентов с гиперлипидемией [17-20]. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи динамики СПВкф с изменениями содержания липидов в сыворотке крови. Таким образом, можно предположить положительное влияние статинов на эластические свойства артерий за счет плейотропных эффектов. Нами не найдено проведенных ранее исследований по влиянию сочетанного применения статинов и бисфосфонатов на эластические свойства артерий. Наше исследование является первым, доказавшим возможную эффективность влияния бисфосфонатов, а также их комбинации со статинами на эластические свойства артерий.

Увеличение СПВкф в группе контроля может быть связано с прогрессирующим поражением сосудистой стенки на фоне сохранения гиперлипидемии, нерегулярного приема препаратов кальция в отсутствие тщательного контроля кальциемии и кальциурии, что могло отрицательно сказаться на эластических свойствах артерий.

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что бисфосфонаты способны воздействовать на эластические свойства артерий и параметры центрального давления, вероятно за счет влияния на обмен коллагена. Такой эффект может являться дополнительным преимуществом базовой антиостеопоретической терапии, а также открывать новые перспективы в изучении механизмов поражения сосудистой стенки, что требует подтверждения в более крупных и продолжительных исследованиях. Положительный эффект по влиянию на скорость клубочковой фильтрации, МПК, жесткость аорты у женщин с постменопаузальным остеопорозом получен при сочетанном применении бисфосфонатов и статинов, что может являться основанием для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление статинов в комплексную терапию у женщин с постменопаузальным остеопорозом и различным ССР помимо ожидаемого гиполлипидемического эффекта и снижения СПВкф также приводит к дополнительному увеличению МПК шейки бедра. Терапия бисфосфонатами у

женщин с постменопаузальным остеопорозом и различным ССЗ сопровождается не только ожидаемым статистически значимым снижением уровня маркеров костного обмена и увеличением МПКТ, а также снижением центрального систолического давления и тенденцией к снижению СПВкф. Изменения жесткости аорты на фоне различных схем терапии остеопороза коррелируют с изменениями интенсивности костного ремоделирования, а также с изменениями центрального систолического давления.

SUMMARY

The study shows that addition of statins to osteoporotic therapy in postmenopausal women with different cardiovascular risk beside desired hypolipidemic effect and reduction of arterial stiffness also elevates BMD at femoral neck by 4,9% from the baseline ($p < 0.05$). Bisphosphonates therapy in postmenopausal women gives additional reduction of central systolic arterial pressure of 4.1 mm Hg with the tendency to improvement in the arterial stiffness. The dynamics of aortal stiffness was correlated with changers in intensity of bone remodeling (for N-terminal propeptides of type I procollagen (PINP) $p = 0.47$, $p = 0.019$; for carboxyl-terminal telopeptide of collagen type I (CITP1) $p = 0.40$, $p = 0.05$) as well as systolic blood pressure ($r = 0.52$, $p = 0.008$).

Conclusions. Bisphosphonate therapy and its combination with statins may influence the on parameters of blood pressure and aortic stiffness in women with postmenopausal osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, statins, arterial stiffness.

ЛИТЕРАТУРА

- Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*. 2005 Jul; 98(7):467-84.
- Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисотова Е.Ф. и др. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему. *Терапевтический архив*. 2006; № 10: 81-85.
- Zhu B.Q., Sun Y.P., Sievers R.E., et al. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology*. 1994; 85(6):370-7.
- Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., et al. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus*. 2005; 14(9):773-9. Review.
- Adami S., Braga V., Guidi G., et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res*. 2000 Mar; 15(3):599-604.
- Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*. 2000 Jun 24; 355(9222):2218-9.
- Montagnani A., Gonnelli S., Cepollaro C., et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*. 2003 Apr; 32(4):427-33.
- Lupattelli G., Scarponi A.M., Vaudo G., Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism*. 2004 Jun; 53(6):744-8.
- Скрипникова И.А., Собченко К.Е., Косматова О.В., др. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 4: 587-594.
- Coxon F.P., Rogers M.J. The role of prenylated small GTP-binding proteins in the regulation of osteoclast function. *Calcif Tissue Int*. 2003 Jan; 72(1):80-4.
- Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P., et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res*. 1998 Apr; 13(4):581-9.
- Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бинум, 2003.
- Mundy G., Garrett R., Harris S., et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999 Dec 3; 286(5446):1946-9.

14. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May; 37(5):1236-41.

15. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15; 106 (16):2085-90.

16. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001 Feb 20; 103(7):987-92.

17. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Pehlivanidis A.N., Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(1):22-7.

18. Matsuo T., Iwade K., Hirata N., Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels*. 2005 Feb; 20(1):8-12.

19. Mäki-Petäjä K.M., Booth A.D., Hall F.C. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 28; 50(9):852-8.

20. Hongo M., Tsutsui H., Mawatari E., et al. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study. *Circ J*. 2008 May; 72(5):722-8.

21. Luckish A., Cernes R., Boaz M., et al. Effect of long-term treatment with risedronate on arterial compliance in osteoporotic patients with cardiovascular risk factors. *Bone*. 2008 Aug; 43(2):279-83.

22. Toussaint N.D., Lau K.K., Strauss B.J., Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul; 56(1):57-68.

23. Kawahara T., Nishikawa M., Kawahara C., et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013 Jun 11; 127(23):2327-35.

24. Tanriverdi H.A., Barut A., Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 May 1; 120(1):63-8.

25. Montagnani A., Gonnelli S., Cepollaro C., et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*. 2003 Apr; 32(4):427-33.

26. Bone H.G., Kiel D.P., Lindsay R.S., et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec; 92(12):4671-7.

27. Stein E.A., Farnier M., Waldstreicher J., et al. Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001 Apr; 11(2):84-7.

28. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5-26.

29. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. М.: Геотар-Медиа, 2009.

30. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359(21):2195-207.

31. Taylor F., Ward K., Moore T.H., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004816.

32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.

33. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.

34. LIPID study group. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Titles (a) Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-term Intervention

with Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. (b) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. References (a) *Am J Cardiol* 1995; 76:474-9. (b) *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.

35. Lewis S.J., Moye L.A., Sacks F.M., et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:681-689.

36. Reiner Zetal. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012, приложение №1.

37. Yue J., Zhang X., Dong B., et al. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause*. 2010 Sep-Oct; 17(5):1071-9.

38. Rejnmark L., Buus N.H., Vestergaard P. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res*. 2004 May; 19(5):737-44.

39. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A., et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*. 2004 Jul; 57(7):728-34.

40. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V., et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov; 2(6):1131-9.

41. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Фармакотерапия остеопороза. Применение препарата Тевабон [Электронный ресурс]. *Русский медицинский журнал*, №25, 2011, http://www.rmj.ru/articles_7936.htm [дата обращения 10.12.2014].

42. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L., et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone*. 2013 May; 54(1):151-6.

43. Ikehira H., Furuichi Y., Kinjo M., et al. Multiple extra-bone accumulations of technetium-99m-HMDP. *J Nucl Med Technol*. 1999 Mar; 27(1):41-2.

44. Ylitalo R., Mönkkönen J., Urtti A., et al. Accumulation of bisphosphonates in the aorta and some other tissues of healthy and atherosclerotic rabbits. *J Lab Clin Med*. 1996 Feb; 127(2):200-6.

45. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*. 1997 Oct 15; 80(8 Suppl):1652-60.

46. Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X., et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol Toxicol*. 1998 Sep; 83(3):125-31.

47. Rosenblum I.Y., Flora L., Eisenstein R. The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1975 Nov-Dec; 22(3):411-24.

48. Kramsch D.M., Aspen A.J., Rozler L.J. Atherosclerosis: Prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids. *Science*. 1981 Sep 25; 213(4515):1511-2.

49. Ylitalo R., Oksala O., Ylä-Herttuala S., et al. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med*. 1994 May; 123(5):769-76.

50. Fleisch H.A., Russell R.G., Bisaz S., et al. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest*. 1970 Mar; 1(1):12-8.

51. Russell R.G., Smith R., Bishop M.C., et al. Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet*. 1972 Jan 1; 1(7740):10-1.

52. Frith J.C., Mönkkönen J., Auriola S., et al. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep; 44(9):2201-10.

53. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A., et al. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007 Apr; 49(4):792-8.

54. Banach M., Nikfar S., Rahimi R., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3; 168(3):2816-24