

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОДУЛЯТОРА КОСТНОГО ОБМЕНА — СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

к.м.н., доцент Н. Ю. ХОЗЯИНОВА, к.м.н. В. М. ЦАРЕВА*, к.м.н. М. С. БЕЗАЛТЫННЫХ, к.м.н. Т. В. БРУК, Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

Цель исследования — изучить влияние модулятора костного обмена — стронция ранелата на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) и артериальной гипертонией (АГ). Приведены результаты исследования стронция ранелата у 48 женщин с постменопаузальным ОП и АГ 1—2 степени умеренного и высокого риска. В течение 36 недель 25 пациенток в дополнение к антигипертензивной терапии и препаратам кальция получали стронция ранелат (Бивалос) 2 г/сут. Оценивали минеральную плотность кости (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Изучили влияние терапии стронция ранелатом на толщину комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ) методом ее дуплексного сканирования, структурно-функциональные показатели сердца методом эхокардиографии (ЭхоКГ). Использование стронция ранелата в комплексной антигипертензивной терапии и препаратами кальция у женщин с постменопаузальным ОП и АГ оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики, сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолического наполнения обоих желудочков.

Ключевые слова. Стронция ранелат, постменопаузальный остеопороз, артериальная гипертония, сердечно-сосудистое ремоделирование.



В последние годы внимание исследователей обращено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии (АГ). Установлено, что костная и сердечно-сосудистая системы имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань [1]. Предполагается определенное сходство механизмов развития остеопороза (ОП) и атеросклероза [2, 9].

Получены данные, что даже при «физиологическом инволютивном процессе» сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения, связанные с обменом кальция, которые заключаются в повышении артериального давления (АД), увеличении гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшении эластичности артерий [5]. Патогенетические механизмы, участвующие в кальцификации сосудов, до конца не ясны. Предполагается участие медиаторов, регулирующих ремоделирование костной ткани, таких как эстрогены, паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальцитонин, ангиотензинпревращающий фермент [1, 2].

Доказано, что ПТГ является мощным гипертензивным фактором, повышающим содержание ионизированного кальция в цитоплазме гладких миоцитов сосудистой стенки за счет влияния на кальциевые каналы, что проявляется увеличением общего периферического сосудистого сопротивления [3, 6]. В эксперименте показано, что окисленные липопротеиды не только принимают участие в развитии атеросклероза, но и стимулируют дифференцировку остеобластоподобных клеток в стенке сосудов [2]. Обнаружены высокоспецифичные рецепторы к ангиотензину II на остеокластах, стимуляция которых при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к ускоренной потере костной ткани [5, 6].

Результатами контролируемых исследований показано, что ОП является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий. Снижение МПК увеличивает риск общей смерти на 41%, причем при проведении многовариантного анализа выявлено, что МПК была наиболее мощным независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин [3, 5].

Продолжается поиск оптимальных средств патогенетической терапии постменопаузального ОП. Особый интерес представляет изучение модулятора костного обмена — стронция ранелата с уникальным механизмом диссоциации между формированием и резорбцией костной ткани, частично обусловленным влиянием препарата на продукцию остеопротегерина. В эксперименте показано участие остеопротегерина в проявлении атеросклероза [4, 8]. Результаты III фазы клинических испытаний стронция ранелата продемонстрировали его способность значительно снижать риск позвоночных и периферических переломов, включая переломы шейки бедра, при хорошей переносимости длительного лечения [7]. Несмотря на достигнутые успехи в патогенетической терапии ОП, изучение плеiotропных эффектов препаратов в рамках междисциплинарной проблемы взаимосвязи ОП и атеросклероз-ассоциированных заболеваний требует проведения дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние стронция ранелата на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое открытое контролируемое исследование включено 48 пациенток старше 50 лет (средний возраст $64,2 \pm 3,8$ лет) с продолжительностью менопаузы более 5 лет с одним или более рентгенологически подтвержденным позвоночным переломом в анамнезе и АГ 1—2 степени, среднего, высокого риска. Пациентки разделены на две группы: основную ($n=25$) и группу сравнения ($n=23$). Пациентки основной группы на фоне подобранной терапии в соответствии с Национальными Рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (второй пересмотр, 2004), получали препараты кальция (фиксированные комбинации: 1000 мг/сут карбоната кальция и 400 мг/сут витамина D3) и дополнительно стронция ранелат («Бивалос», Servier) в дозе 2 г/сут, однократно вечером. Пациентки группы сравнения продолжали прием подобранной антигипертензивной терапии и препаратов кальция. Период терапии в основной группе и в группе сравнения составил 36 недель. Не допускалась смена терапии АГ и препаратов кальция.

Таблица 1.
Клиническая характеристика исследуемого контингента (M±m)

Показатели	Основная группа (n = 25)	Группа сравнения (n = 23)	p
Возраст, годы	65,3±3,5	62,7±3,6	н.д.
Длительность менопаузы, годы	14,3±3,2	12,8±3,3	н.д.
Длительность АГ, годы	15,4±2,9	13,2±2,8	н.д.
САД, мм рт.ст.	148,3±4,1	152,4±5,2	н.д.
ДАД, мм рт.ст.	98,5±3,2	100,1±3,6	н.д.
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2±1,9	25,9±2,1	н.д.
Позвоночные переломы, число	1,7±0,2	1,5±0,3	н.д.
МПКТ, Т-критерий (SD)	-2,9±0,3	-2,8±0,4	н.д.
Дислипидемия, %	22	25	н.д.
Антигипертензивная терапия:			
ингибиторы АПФ (АРА), %	25	29	н.д.
антагонисты кальция, %	27	30	н.д.
диуретики, %	23	25	н.д.
β-адреноблокаторы, %	17	14	н.д.
комбинированная терапия, %	72	68	н.д.

Таблица 2.
Динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне терапии стронция ранелатом (M±m)

Параметр	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=23)	
	исходно	через 36 недель	исходно	через 36 недель
ЛП, мл	60,9±3,9	49,8±4,3***	63,8±4,5	54,2±4,8
КДР, см	5,36±0,15	5,14±0,12	5,21±0,15	5,14±0,13
ФВ, %	62,54±2,7	65,52±3,3	60,0±2,6	64,51±3,1
ИММЛЖ, г/м ²	130,9±5,5	118,2±5,9*	130,3±5,8	121,5±6,2
ИОТМ, %	45±1,4	40±1,3*	48,3±2,5	44±1,9
Е, см/с	50,8±3,7	59,2±3,9*	54,3±4,6	60,5±4,4
А, см/с	61,4±3,7	50,2±3,5***	58,2±5,1	51,4±4,2
Е/Алж, у.е.	0,82±0,05	1,14±0,05*	0,9±0,11	1,1±0,09
DT _с , мс	178,6±10,7	132,0±10,4***	189,4±16,9	160,9±14,6
ФПН, %	42,5±2,5	34,5±2,1*	41,7±3,2	35,2±3,9
IVRT, мс	105,7±5,6	79,2±5,2***	106,5±7,7	92,5±7,9
Е/Апж, у.е.	0,85±0,03	0,93±0,02*	0,87±0,04	0,92±0,03
ТМЖП, см	1,41±0,04	1,27±0,04*	1,45±0,05	1,37±0,04
ТИМ, см	1,09±0,03	0,87±0,04*	0,99±0,06	0,92±0,04

Примечание: *p<0,05; ***p<0,001 в сравнении с исходным значением

Между основной и группой сравнения достоверных различий по возрасту, длительности АГ и менопаузы, уровню АД, индексу массы тела, МПК и среднему числу перенесенных переломов позвонков не выявлено (табл.1).

Группы сопоставимы по наличию факторов риска ОП и АГ (семейный анамнез ОП и ранних сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия, курение, ранняя менопауза, дефицит кальция, низкая физическая активность) и получаемой стандартной антигипертензивной терапии.

Критерии исключения из исследования: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки

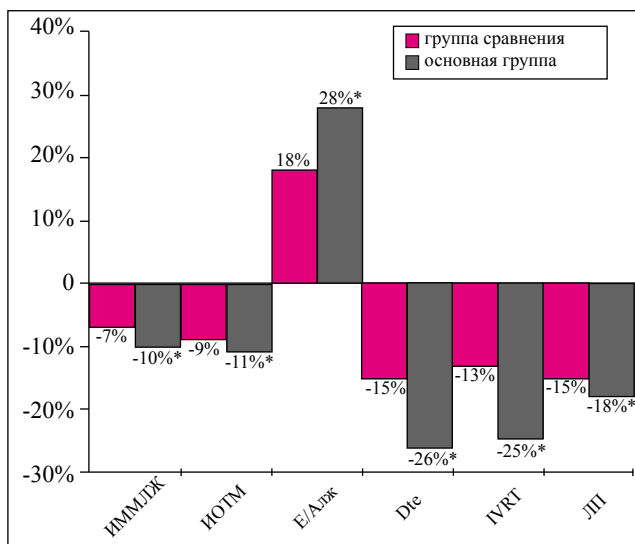


Рис. 1.
Динамика показателей ремоделирования сердца в основной группе на фоне 36-недельной терапии стронция ранелатом (* p<0,05)

сердца, вторичные формы ОП, прием антиостеопоретических препаратов (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитриол, фториды).

Методами контроля служили общеклиническое обследование, ЭКГ, анализ МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, эхокардиография (ЭхоКГ), оценка степени развития атеросклеротического процесса путем измерения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии методом ее дуплексного сканирования («Sonos-2500»), суточное мониторирование АД («Meditech») по стандартной методике.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия на приборе DTX-200 (США) проводилась всем пациентам на уровне дистальной трети предплечья не доминантной руки. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади кости (минеральная плотность костной ткани — МПК, г/см²), а также в процентах от нормативных показателей лиц соответствующего пола и возраста и в процентном отношении к пиковой костной массе соответствующего пола. Наряду с процентным показателем автоматически рассчитывался параметр SD (стандартное отклонение) от соответствующего норматива: Z-критерий — стандартное отклонение от возрастной нормы и T-критерий — SD от пика костной массы. Для диагностики ОП применялись критерии ВОЗ по T-критерию с учетом абсолютных цифр и процентных данных [3].

ЭхоКГ («Sonos-2500») выполнялась по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Определяли диастолический объем левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДР) и систолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) по методу Simpson, индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по методике «площадь-длина» и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Диастолическая функция ЛЖ (ДФЛЖ) анализировалась при регистрации трансмитрально-го диастолического потока (ТМДП), диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) — при регистрации транс-

трикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Статистическая обработка данных осуществлялась пакетом Statgraphics Plus v. 5.0. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия χ^2 . При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал. Так как большинство выборок подчинялось нормальному закону распределения, с целью унификации данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Mann–Whitney и Wilcoxon.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе пациенток на фоне 36-недельной комплексной антигипертензивной терапии и препаратами кальция с добавлением стронция ранелата отмечалось достоверное уменьшение времени замедления раннего наполнения — DTe, времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), фракции предсердного наполнения (ФПН) на 26%, 25%, 18% соответственно, увеличение максимальной скорости раннего (E) и позднего наполнения (A), отношения E/Алж на 14%, 18% и 28% соответственно, свидетельствующее об улучшении активного расслабления и пассивных диастолических свойств ЛЖ. Нормализация ДФЛЖ сопровождалась достоверным регрессом гипертрофии ЛЖ (уменьшение ИММЛЖ и ИОТМ на 10% и 11% соответственно) и уменьшением объемной перегрузки левого предсердия на 18% (табл.2).

Следует подчеркнуть, что в основной группе пациенток выявлено достоверное снижение ТИМ; улучшение диастолического наполнения правого желудочка (отношение E/Алж достоверно увеличилось на 9%), вероятно, связанное с уменьшением гипертрофии ЛЖ, особенно толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 10% и нормализацией основных параметров ДФЛЖ. Систолическое АД снизилось с $148,3 \pm 4,1$ до $129,3 \pm 4,2$ мм рт.ст., диастолическое АД — с $98,5 \pm 3,2$ до $85,3 \pm 3,3$ мм рт.ст.; $p < 0,005$.

В основной группе пациенток на фоне приема стронция ранелата наблюдалось достоверное увеличение МПК по Т-критерию с $-2,9 \pm 0,3$ SD до $-2,0 \pm 0,4$ SD ($p = 0,0005$), указывающее на выраженный эффект проводимой антиостеопоротической терапии.

Как представлено в таблице 2, в группе сравнения через 36 недель антигипертензивной терапии и препаратами кальция отмечалась тенденция к улучшению активного расслабления и пассивных диастолических свойств ЛЖ: уменьшение максимальной скорости позднего наполнения, времени замедления раннего наполнения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ на 12%, 15%, 13% соответственно, увеличение отношения E/Алж на 18%.

Нормализация ДФЛЖ сопровождалась тенденцией к регрессу концентрической гипертрофии (уменьшение ИММЛЖ и ИОТМ на 7% и 9% соответственно). Систолическое АД снизилось с $152,4 \pm 5,2$ до $130,2 \pm 5,1$ мм рт.ст., диастолическое АД — с $100,1 \pm 3,6$ до $86,4 \pm 3,8$ мм рт.ст.; $p < 0,01$.

Следует подчеркнуть, что в группе сравнения — пациенток с АГ и ОП на фоне антигипертензивной терапии и препаратами кальция отмечалась тенденция к снижению ТИМ на 8% и повышению МПК по Т-критерию с $-2,8 \pm 0,4$ SD до $-2,7 \pm 0,4$ на 4% ($p = 0,075$).

Таким образом, в обеих группах отмечено положительное влияние проводимой антигипертензивной терапии и препаратами кальция на показатели сердечно-сосудистого

ремоделирования, МПК, достоверно более выраженное в основной группе пациенток — при дополнительном приеме модулятора костного обмена — стронция ранелата (рис.1).

При приеме стронция ранелата у 2 (8%) пациенток выявлена диарея, гастралгические симптомы отмечены у 1 (4%) пациентки. В группе сравнения гастралгические симптомы наблюдались у 2 (9%) пациенток. Достоверных изменений в общем и биохимическом анализе крови не выявлено.

Закключение. Использование стронция ранелата в комплексной антигипертензивной терапии и препаратами кальция у женщин с постменопаузальным ОП и АГ оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики, сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолического наполнения обоих желудочков. Оценка влияния терапии модуляторами костного обмена на прогноз, качество жизни и смертность женщин постменопаузального периода с ОП и АГ требует проведения продолжительных крупномасштабных клинических исследований. Настоящая работа показывает возможность использования стронция ранелата в клинической практике при лечении ОП и АГ.

SUMMARY

The trial was aimed at studying the effects of the modulator of bone metabolism — strontium ranelate on the parameters of cardiovascular remodeling in women with postmenopausal osteoporosis (OP) and arterial hypertension (AH). This effect includes the results of study of strontium ranelate in 48 women with postmenopausal osteoporosis AH 1–2 degrees and moderate or high cardiovascular risk. During 36 weeks 25 patients, in addition to antihypertensive therapy and calcium supplementation received strontium ranelate (Bivalos) 2 g / day. Bone mineral density (BMD) was evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. The effect of strontium ranelate treatment on the thickness of the intima-media of the carotid artery (IMT) by the method of duplex scanning on structural and functional parameters of the heart by echocardiography also evaluated. Adding of strontium ranelate to the antihypertensive treatment and calcium supplementation in women with postmenopausal OP and AH has a positive effect on central hemodynamics, cardiovascular remodeling and diastolic filling.

Keywords. Strontium ranelate, postmenopausal osteoporosis, hypertension, cardiovascular remodeling.

ЛИТЕРАТУРА

- Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Consilium Medicum. — 2005. — Том 7, №8. — С.1464—1475.
- Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. // Кардиология. — 2002. — №3. — С. 80—82.
- Руководство по остеопорозу / Под редакцией доктора медицинских наук, профессора Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. — 523 с.
- Brennan T., Rybchyn MS, Conigrave AD, et al. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts // Calcif Tissue Int. — 2006. — Vol. 78. — P.356.
- Kenchaiah S., Pfeffer M. Cardiac remodeling in systemic hypertension // Med Clin North Am. — 2004. — Vol 88 (1). — P. 115—130.
- Legedz L., Rial M.O., Lantelme P. Markers of cardiovascular remodeling in hypertension // Arch Mal Coeur Vaiss. — 2003. — Vol. 96 (7-8). — P. 729—733.
- Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. Et al Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of Peripherical Osteoporosis (TROPOS) Study // J. Clin.Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 2816—2822.
- Roux C., Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors // J Bone Miner Res. — 2006. — Vol.21. — P.536—542.
- Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women // Am J Hypertens. — 2004. — Vol. 17 (1). — P. 82—87.

* — e-mail:tsarev.al@mail.ru