

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛЯТОРА КОСТНОГО ОБМЕНА – СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынних

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава

Возможность использования модулятора костного обмена – стронция ранелата в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией

Н.Ю. Хозяинова*, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынних

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава, 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Цель. Изучить влияние модулятора костного обмена – стронция ранелата – на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и оценить его плеiotропные эффекты на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) и артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 45 женщин с постменопаузальным ОП и АГ 1-2-й ст. среднего и высокого риска. 23 пациентки в дополнение к гипотензивной терапии и препаратам кальция получали стронция ранелат 2 г/сут. Исходно и через 10 мес терапии оценивали МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с использованием периферического денситометра. Дополнительно изучали влияние терапии стронция ранелатом на толщину комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ) методом ее дуплексного сканирования и структурно-функциональные показатели сердца методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Терапия стронция ранелатом у пациенток с постменопаузальным ОП и АГ приводит к повышению МПКТ и замедлению прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования.

Заключение. Стронция ранелат – эффективный антиостеопоротический препарат с положительным влиянием на структурно-функциональные показатели сердца и ТИМ сонной артерии.

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

РФК 2009;2:18–21

Possibility of bone metabolism modulator (strontium ranelate) usage for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis and arterial hypertension.

N.J.Hozainova*, V.M.Tsareva, T.V.Brook, M.S.Bezaltynnyh

Smolensk State Medical Academy of Roszdrav, ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019 Russia

Aim. To study effect of the bone metabolism modulator strontium ranelate on bone mineral density (BMD) and to evaluate its pleiotropic effects on cardiovascular remodeling in women with postmenopausal osteoporosis (PO) and arterial hypertension (HT).

Material and methods. 45 women with PO, HT (1-2 stage) and medium/high cardiovascular risk were included in the study. 23 patients of the main group received strontium ranelate 2 g once daily additionally to antihypertensive and calcium replacement therapies. Before therapy and after 10 months BMD was evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) with usage of peripheral densitometer. Strontium ranelate effects on carotid intima-media thickness (duplex scanning) and morphofunctional cardiac indices (echocardiography) also were assessed.

Results. Strontium ranelate therapy in patients with PO and HT leads to BMD rising and retardation of cardiovascular remodeling.

Conclusion. Strontium ranelate is effective antiosteoporotic drug with positive influence on morphofunctional cardiac indices and carotid intima-media thickness.

Keywords: strontium ranelate, postmenopausal osteoporosis, arterial hypertension, cardiovascular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:18–21

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tsarev.al@mail.ru

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии (АГ). Установлено, что костная и сердечно-сосудистая системы обладают рядом общих свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань [1, 2]. Даже «физиологический инволютивный процесс» в сердечно-сосудистой системе (повышение артериального давления (АД), гипертрофия левого желудочка, уменьшение эластичности артерий) связан с изменениями обмена кальция [3, 4]. Патогенез кальцификации сосудов до конца неясен. Предполагается участие факторов, регулирующих ремоделирование костной ткани (эстрогенов, паратиреоидного гормона, витамина D, кальцитонина) [1, 2, 5]. Наибольшее внимание исследователей привлекает остеопротекторин (ОПГ) [6]. Schoppert и соавт. отметили, что «ОПГ мо-

жет являться именно той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и ОП и которую так долго искали» [7]. У мышей с делецией гена ОПГ развивается кальцификация артерий в сочетании с ОП и множественными переломами [8]. ОПГ экспрессируется в артериях [6], что указывает на то, что он защищает артерии от патологической кальцификации [9].

Kiechl и соавт. обнаружили сильную положительную корреляцию между повышением уровня ОПГ в сыворотке и атеросклерозом сосудов и сердечно-сосудистой смертностью [10]. Пока неясно, является ли повышение уровня ОПГ причиной сосудистых нарушений или компенсаторным механизмом. Интерес представляет факт, что у женщин с постменопаузальным ОП уровень ОПГ выше, чем у здоровых женщин того же возраста. Предполагается, что повышение уровня ОПГ является компенсаторной ре-

акцией в ответ на усиленную резорбцию костей остеокластами [11].

Продолжается поиск средств патогенетической терапии постменопаузального ОП. Особый интерес представляет модулятор костного обмена – стронция ранелат. Точный механизм его действия неизвестен. Высказываются гипотезы, что он реализует свои эффекты через катион-чувствительный (вероятно, кальций-чувствительный) рецептор, влияет на систему RANKL/RANK/ОПГ и выработку факторов роста, зависящих от простагландина E_2 [12, 13].

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 [14]. По данным ряда исследований, лечение стронция ранелатом сопровождается незначительным изменением традиционных маркеров костного формирования и резорбции, и поэтому их использование для мониторинга лечения не является обязательным [15].

Таким образом, исследования, посвященные изучению взаимосвязи ОП и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, представляют несомненный интерес. Обусловлено это многочисленными данными о возможном едином патогенезе ОП и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Несмотря на успехи диагностики АГ, эволюция взглядов на концепцию ремоделирования сердца под влиянием «новых» факторов риска (в частности, постменопаузального остеопенического синдрома) продолжается. Это требует проведения дальнейших исследований, направленных на изучение данной проблемы.

Цель исследования – изучить влияние модулятора костного обмена – стронция ранелата – на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и оценить его плеiotропные эффекты на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным ОП и АГ.

Материал и методы

В проспективное открытое контролируемое исследование включено 45 пациенток старше 50 лет (средний возраст $63,2 \pm 3,5$ лет) с продолжительностью менопаузы более 5 лет, одним или более рентгенологически подтвержденным позвоночным переломом в анамнезе и АГ 1-2-й степени среднего и высокого риска.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения и/или острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца, вторичные формы ОП, прием антиостеопоротических препаратов (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, активные метаболиты витамина D).

Пациентки были разделены на две группы: основную ($n=23$) и контрольную ($n=22$). Достоверные различия в

возрасте, индексе массы тела, длительности АГ и менопаузы, уровне АД, среднем числе перенесенных переломов позвонков и МПКТ отсутствовали (табл. 1). Группы также были 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 гипотензивной терапии.

Из сопутствующих заболеваний отмечались хронический необструктивный бронхит в основной группе – у 6 (26%) пациенток, в контрольной – у 4 (18%), хрониче-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемого контингента ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа ($n = 23$)	Группа сравнения ($n = 22$)
Возраст, годы	$64,7 \pm 3,3$	$62,5 \pm 3,5$
Длительность менопаузы, годы	$11,7 \pm 3,6$	$10,9 \pm 3,4$
Длительность АГ, годы	$9,4 \pm 2,7$	$10,8 \pm 2,9$
САД, мм рт.ст.	$148,3 \pm 4,2$	$152,4 \pm 5,1$
ДАД, мм рт.ст.	$98,5 \pm 3,1$	$100,1 \pm 3,9$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$26,1 \pm 1,8$	$25,9 \pm 2,1$
Позвоночные переломы, число	$1,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$
МПКТ, Т-критерий (SD)	$-2,9 \pm 0,3$	$-2,8 \pm 0,4$
Дислипидемия, %	22	25
гипотензивная терапия:		
ингибиторы АПФ (АРА), %	25	29
антагонисты кальция, %	27	30
диуретики, %	23	25
β -адреноблокаторы, %	17	14
комбинированная терапия, %	72	68

ский холецистит в стадии ремиссии в основной группе – у 3 (13%), в контрольной – у 3 (13,6%), миома матки в основной группе – у 1 (4%), в контрольной – у 2 (9%), хронический гастрит в основной группе – у 5 (21,7%), в контрольной – у 6 (27%). Все хронические заболевания были в стадии ремиссии и не влияли на общее состояние пациенток.

Больные основной группы на фоне гипотензивной терапии (в соответствии с третьим пересмотром Национальных Рекомендаций по диагностике и лечению АГ, 2008) 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. Пациентки контрольной группы продолжали прием гипотензивной терапии и препаратов кальция. Длительность исследования составила 10 мес. На протяжении исследования смена терапии не допускалась.

Проводили общеклиническое обследование, ЭКГ, определение МПКТ стандартизированным остеоденситометрическим методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), эхокардиография (ЭхоКГ), оценка степени развития атеросклеротического процес-

са путем измерения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии методом дуплексного сканирования («Sonos-2500»). Проводили также суточное мониторирование АД («Meditech») по стандартной методике.

DEXA (DXL-100, США) проводилась всем пациентам на уровне дистальной трети предплечья недоминантной руки. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади кости (МПКТ, г/см³), 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 [5].

ЭхоКГ («Sonos-2500») проводили 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 (КСР) 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 трансмитрального диастолического потока (ТМДП), диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета Statgraphics Plus v. 5.0. Проводили проверку на нормальность распределения. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95%-ный доверительный интервал. Так как большинство выборок подчинялось нормальному распределению, данные представлены в виде M±m. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок; при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В основной группе пациенток на фоне 10-месячной комплексной терапии (табл. 2) отмечалось достоверное уменьшение времени замедления раннего наполнения - DTe, времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), фракции предсердного наполнения (ФПН) на 28%, 24% и 19%, соответственно. Помимо этого отмечено увеличение максимальной скорости раннего (Е) и позднего наполнения (А), отношения Е/А ЛЖ на 15%, 21% и 28%, соответственно,

Таблица 2. Динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования у пациенток основной группы (n=23) на фоне лечения стронция ранелатом (M±m)

Параметр	Исходно	Через 10 мес
ЛП, мл	60,9±3,8	49,8±3,4***
КДР, см	5,36±0,15	5,14±0,12
ФВ, %	62,54±2,27	63,78±2,34
ИММЛЖ, г/м ²	130,9±5,5	118,2±5,9***
ИОТМ, %	45±1,4	40±1,3***
Е, см/с	50,8±3,7	59,7±3,9***
А, см/с	61,4±3,7	48,2±3,5***
Е/Алж	0,82±0,05	1,14±0,05***
DTe, мс	178,6±10,7	128,2±10,4***
ФПН, %	42,5±2,5	34,5±2,1*
IVRT, мс	105,7±5,6	80,2±5,2***
Е/Апж	0,85±0,03	0,93±0,02***
ТМЖП, см	1,41±0,04	1,27±0,04*
ТИМ, мм	1,09±0,03	0,87±0,04**
*-p<0,05;**-p<0,01;***-p<0,001		

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

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

Результаты корреляционного анализа в основной группе демонстрируют значимую ассоциацию повышения МПКТ с улучшением параметров структурно-геометрического ремоделирования сердца – ИММЛЖ, ИОТМ (r=-0,54; p=0,0015 и r=-0,68; p=0,0001).

В контрольной группе через 10 мес гипотензивной терапии и приема препаратов кальция отмечалась тенденция к улучшению активного расслабления и пассивных диастолических свойств ЛЖ (табл. 3). Зарегистрировано уменьшение максимальной скорости позднего наполнения, времени замедления раннего наполнения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ на 12%, 15% и 13%, соответственно, увеличение отношения Е/Алж на 18%.

Таблица 3. Динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования у пациенток контрольной группы (n=22) на фоне лечения (M±m)

Параметр	Исходно	Через 10 мес
ЛП, мл	63,8±5,3	54,2±6,9
КДР, см	5,21±0,15	5,14±0,16
ФВ, %	60,0±2,6	64,51±2,1
ИММЛЖ, г/м ²	130,3±7,5	121,5±8,9
ИОТМ, %	48,3±3,3	44±2,8
Е, см/с	54,3±4,6	60,5±4,4
А, см/с	58,2±5,1	51,4±4,2
Е/Алж	0,9±0,11	1,1±0,09
ДТе, мс	189,4±18,5	160,9±15,6
ФПН, %	41,7±4,62	35,29±4,46
IVRT, мс	106,5±7,7	92,5±7,9
Е/Алж	0,87±0,04	0,92±0,03
ТМЖП, см	1,45±0,07	1,37±0,06
ТИМ, мм	0,99±0,06	0,92±0,04

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

Следует подчеркнуть, что у пациенток в группе сравнения на фоне гипотензивной терапии и препаратами кальция отмечалась тенденция к снижению ТИМ на 8% и повышению на 4% МПКТ по Т-критерию с -2,8±0,4 SD до -2,7±0,4 (p=0,0748).

Корреляционный анализ в контрольной группе не выявил достоверной взаимосвязи повышения МПКТ с динамикой параметров сердечно-сосудистого ремоделирования. Следует отметить слабую взаимосвязь между динамикой МПКТ и уровнем АД в основной (r= -0,22; p=0,0001 для систолического и r= -0,19; p=0,0011 для диастолического АД) и контрольной группы (r= -0,18; p=0,007 для систолического и r= -0,18; p=0,034 для диастолического АД).

Таким образом, в обеих группах отмечено положи-

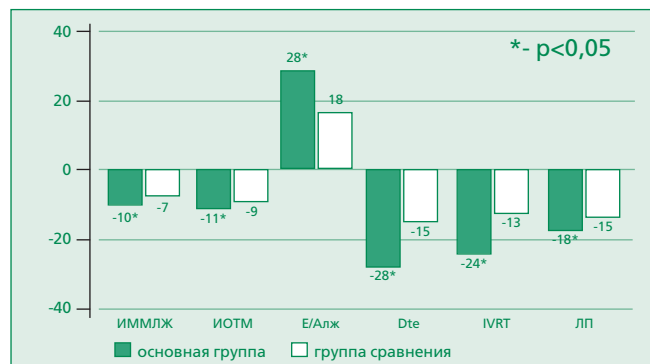


Рисунок 1. Динамика показателей ремоделирования сердца в основной группе на фоне десятидневной терапии стронция ранелатом

тельное влияние гипотензивной терапии и препаратов кальция на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования и МПКТ. Данные эффекты были достоверно более выражены в основной группе пациенток (рис. 1).

Стронция ранелат имел довольно хорошую переносимость. При его приеме у 2 (8%) пациенток выявлена диарея и у 1 (4%) пациентки – симптомы желудочной диспепсии. В контрольной группе симптомы желудочной диспепсии наблюдались у 2 (9%) пациенток. Достоверных изменений в общем и биохимическом анализах крови не выявлено.

Заключение

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

Литература

- Маличенко С.Б., Колосова И.П., Варезкина И.А. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых. Consilium Medicum 2004;6(12):1032-43.
- Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита. Consilium Medicum 2005;7(8):1464-75.
- Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2002;(3):80-2.
- Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women. Am J Hypertens 2004;17(1):82-7.
- Беневоленская Л.И., редактор. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ; 2003.
- Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89(2):309-19.
- Schoppert M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(4):549-53.
- Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998;12(9):1260-8.

- Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. J Exp Med 2000;192(4):463-74.
- Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. Circulation 2004;109(18):2175-80.
- Yano K., Tsuda E., Washida N. et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 1999;14(4):518-27.
- Roux C., Reginster J.Y., 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;21(4):536-42.
- Brennan T., Rybchyn M.S., Conigrave A.D. et al. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts [abstract]. Calcif Tissue Int 2006;78(Suppl 1):S129.
- Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(5):2816-22.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19(4):399-428.