<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.008>

Влияние комбинированной терапии бисфосфонатом и статином на параметры артериальной жесткости у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и остеопенией

З.Н. БЛАНКОВА¹, Н.С. САМСОНОВА¹, И.В. БАРИНОВА¹, О.Ю. РЯБЦЕВА¹, А.А. ОРЛОВСКИЙ², В.П. МАСЕНКО¹, Ф.Т. АГЕЕВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Актуальность. Остеопороз и атеросклероз — заболевания, имеющие сходство в патогенезе и общие звенья в механизме действия высокоэффективных препаратов для их лечения: бисфосфонатов и статинов. **Цель.** Оценить возможности потенцирования эффектов комбинированной терапии алендронатом и розувастатином по влиянию на артериальную жесткость, концентрацию общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), маркера костного обмена (С-концевого телопептида коллагена I типа (СІТР), минеральную плотность костной ткани (МПКТ). **Материал и методы.** Обследованы 48 пациентов (средний возраст 64 (56–72) года) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и остеопенией (Т-критерий от –1 до –2,5 SD по результатам денситометрии, DEXA), преимущественно с гипертонической болезнью [n=42 (88%)] и достигнутым целевым уровнем артериального давления (АД). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: А (n=26) — комбинированная терапия розувастатином (средняя доза 19±7 мг) и алендронатом (70 мг 1 раз в неделю) и Б (n=22) — терапия розувастатином (средняя доза 14±7 мг). Исходно и через 12 мес. определены уровни центрального систолического и центрального диастолического артериального давления (цСАД, цДАД), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВкф), апplanationная тонометрия, сердечно-лoдыжечный сосудистый индекс (CAVI) (объемная сфигмография), ОХС, ЛПНП, маркера костной резорбции (С-концевого телопептида коллагена I типа, СІТР), МПКТ (DEXA). **Результаты.** Средняя доза розувастатина, исходные и финальные значения уровня ОХС, ЛПНП в группах сравнения не отличались. В группе А наблюдали статистически значимую динамику СПВкф (p<0,01), составившую –1(–1,8; –0,2) м/с CAVI–0,3(–1,4; 0)(p<0,05), в группе Б динамики СПВкф и CAVI не произошло. В группе А в отличие от группы Б произошел статистически достоверный прирост МПКТ шейки бедра (p<0,05). Уровень СІТР статистически значимо снизился в группе А 0,37 (0,16;0,57) до 0,23 (0,15;0,35)г/мл, p<0,05; в группе Б динамики СІТР не отмечено. Выявлена статистически значимая корреляция динамики уровня СІТР со снижением цСАД в группе А (r=0,399, p<0,05). **Заключение.** Комбинированная терапия алендронатом и розувастатином у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и остеопенией сопровождалась увеличением МПКТ, снижением СПВкф, CAVI и отсутствием дополнительного влияния на уровни ОХС, ЛПНП в крови. Выявлена ассоциация между динамикой уровней СІТР и цСАД.

Ключевые слова: нарушение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопения, артериальная жесткость, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Effect of rosuvastatin and alendronat combination therapy on lipids, arterial stiffness and bone metabolism parameters in high cardiovascular risk patients with osteopenia

Z.N. BLANKOVA¹, N.S.SAMSONOVA¹, I.V. BARINOVA¹, O.Y. RYABCEVA¹, A.A. ORLOVSKY², V.P. MASENKO¹, F.T. AGEEV¹

¹ FGBU National medical research cardiology center of Russia, The 3-d Cherepkovskaya Str.15a, Moscow, 121552

² Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119991

Introduction: Osteoporosis and atherosclerosis are diseases linked by pathogenesis and have similar mechanism of action of high effective drug agents: bisphosphonates and statins. **Objectives:** to investigate whether is a synergistic activity of alendronate and rosuvastatin in the regression of arterial stiffness level, serum cholesterol, low density lipoproteins (LDL), C-terminal telopeptide collagen type I (CITP) concentrations in high cardiovascular risk (HCVR) patients with osteopenia. **Methods:** 48 HCVR patients average age of 64(56–72) years with osteopenia (T-score from –1 to –2.5SD (dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), mostly with arterial hypertension (n=42 (88%)) and with target blood pressure achieved were randomized into two groups: A-group with rosuvastatin (19±7 mg) + alendronate (70 mg/week) combination treatment (n=26) and B-group with rosuvastatin (14±7 mg) treatment (n=22). Carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf, applanation tonometry), CAVI (volume sphygmography), serum cholesterol, serum cholesterol, LDL and CITP levels, bone mineral density (BMD (DEXA)) were measured. **Results:** No significant difference in doses of rosuvastatin, baseline and final LDL levels between groups A and B were found. In group A, there was a significant dynamics of PWVcf (–1.8...–0.2) m/s (p<0.0) and CAVI –0.3 (–1.4... 0) (p<0.05). In group B, the dynamics of PWVcf and CAVI did

not occur. In group A, in contrast to group B, there was a significant increase in lumbar BMD ($p<0,05$). CITP level significantly decreased in group A compared with baseline values (from 0,37 (0,16;0,57) to 0,23 (0,15;0,35) g/l, $p<0,05$); CITP dynamics was not detected in group B. There was a direct association between dynamics of CITP level and central SBP in A-group ($r=0,399$, $p<0,05$). **Conclusion:** 12 months combined therapy of bisphosphonate and statin in HCVR patients with osteopenia was effective in increasing of lumbar BMD, decreasing of cPWV, CAVI but not of additional serum cholesterol, LDL levels reduction. There was a direct association between dynamics of CITP level and central SBP.

Keywords: low bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, arterial stiffness, high cardiovascular risk.

Сведения об авторах:

Самсонова Нарине Самвеловна — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0002-7785-5459>

Барина Ирина Владимировна — к.м.н., мл. научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Рябцева Ольга Юрьевна — к.м.н., врач-эндокринолог клинко-диагностического отдела

Орловский Алексей Александрович — студент механико-математического факультета кафедры теории вероятностей

Масенко Валерий Павлович — д.м.н., проф., гл. научный сотрудник отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований

Агеев Фаиль Таипович — д.м.н., проф., гл. научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Бланкова Зоя Николаевна — к.м.н., научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ России; e-mail: zoyablankova@mail.ru; +7(926)829-1710, +7(495)414-6606; <https://orcid.org/0000-0002-9858-6956> (автор, ответственный за переписку)

Среди условий нормального функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) значимое место занимает достаточная эластичность и растяжимость артериального русла. В условиях повышенной жесткости артерий увеличивается нагрузка на левый желудочек (ЛЖ) и страдает его перфузия, что приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда. Кроме того, происходит ремоделирование экстра- и интракраниальных сосудов, что повышает риск развития инсульта [1]. Главным параметром, оценивающим артериальную ригидность, является скорость пульсовой волны (СПВ). Она показала себя независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и используется для косвенной оценки поражения сосудистой стенки [2]. Увеличение значений СПВ определено у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом, хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью — заболеваний с высоким риском развития ССО. В последние годы остеопороз также рассматривается в качестве заболевания, увеличивающего риск развития инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности [3]. В ряде работ снижение у пациентов МПКТ ассоциировалось с увеличением СПВ [4, 5], атеросклерозом сосудов различной локализации [6], увеличением риска развития ССО [3].

По результатам исследований, посвященных поиску причин повышения риска развития ССО при остеопорозе, у исследователей сложилась гипотеза о поражении артерий на уровне как интимы, так и медиа за счет процессов атеро- и атеросклероза, протекающих, вероятнее всего, с более выраженной степенью кальцификации, чем у больных с нормальной МПКТ [6].

На сегодняшний день атеросклероз рассматривается как поражение интимы с формированием бляшек, богатых липидами, разрастанием фиброзных волокон, а атеросклероз — как заболевание среднего слоя сосудистой стен-

ки, при котором увеличено соотношение коллаген/эластин, наблюдается кальцификация, гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов. Атеросклероз неизменно сопровождается повышением жесткости артерий. Для атеросклероза также установлены ассоциации между его тяжестью в различных участках артериального русла и выраженностью артериальной ригидности [7].

Среди общих патогенетических факторов развития атеро- и атеросклероза, остеопороза важно отметить воспаление. К медиаторам воспаления, связанным как с ССС, так и с костной тканью, относятся: система суперсемейства фактора некроза опухоли RANK/RANKL/OPG, регулирующая резорбцию костной ткани, интерлейкины, С-реактивный белок, макрофагальный колониестимулирующий фактор, α -фактор некроза опухоли [8].

Примечательно, что схожесть остеопороза и атеросклероза проявляется в механизмах кальцификации артерий и образования костной ткани, а также в минеральном составе костей и сосудистых кальцинатов [9]. Например, было показано, что в атеросклеротически пораженной стенке обнаруживаются клетки-предшественники, обладающие способностью при определенных условиях дифференцироваться в клетки костной ткани [10].

В клинических исследованиях подтверждено повышение ригидности артерий при снижении МПКТ у различных категорий больных, в том числе у женщин в постменопаузальном периоде с низким и умеренным риском ССО [4, 5]. Нашей группой ранее также опубликованы результаты работы, в которой было показано, что у больных с высоким риском ССО при более выраженном снижении МПКТ более высокие значения СПВ при сопоставимом уровне АД [11].

Среди фармакологических агентов, способных приводить к снижению артериальной жесткости у пациентов с остеопорозом, в последние годы рассматриваются бис-

фосфонаты (БФ), препараты первой линии для лечения остеопороза, которые препятствуют дальнейшему разрушению костной ткани. Интересно, что БФ действуют через один метаболический путь с препаратами выбора для лечения атеросклероза — статинами, но на разных его уровнях [12]. В исследованиях показано, что терапия статинами, в свою очередь, сопровождается увеличением МПКТ и снижением риска переломов, вероятно, благодаря наличию общих звеньев механизма действия с БФ [13]. В этой связи возникает закономерный вопрос о возможностях потенцирования эффектов БФ и статинов при их совместном применении по влиянию на состояние сосудистой стенки, а также липидный обмен, МПКТ. Особенно важным представляется изучение такой возможности у больных высокого риска развития ССО.

Целью данной работы было оценить влияние комбинированной терапии БФ (алендронат) и статином (розувастатин) на параметры артериальной жесткости, а также липидный обмен, МПКТ, маркеры костного обмена у больных с высоким риском развития ССО и остеопений.

Материал и методы

Открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование проведено на базе отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий (ОАЛДТ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями отбора пациентов в исследования служили: 1) возраст от 50 до 75 лет с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE (более 5%); 2) наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий со степенью их стенозирования менее 50% (по результатам дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий); 3) при наличии гипертензивной болезни уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. (достигнутый на фоне гипотензивной терапии); 4) наличие остеопении по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, вторичными причинами остеопороза, сахарным диабетом, принимавших лекарственные препараты, влияющие на костный обмен, и статины в течение последних 6 мес.

Биохимический анализ крови проводили на селективном анализаторе Architect C8000 (Abbot, USA), он включал определение ОХС, ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), кальция, фосфора, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Маркеры костного метаболизма (CITP, N-концевой пропептид проколлагена I типа — PINP, остеокальцин) и уровень витамина Д (25(ОН)Д) определяли иммунохимическим методом

с электрохемолуминисцентной детекцией (ECLIA) на анализаторе ELECSYS 2010; содержание остеопротегерина — методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления (САД, ДАД и ПАД в аорте, индекса аугментации — ИА) и СПВ на СПВкф, отражающей жесткость аорты, выполнялась на приборе Sphygmocor (AtCor Medical, Австралия) с использованием высококачественного аппланационного датчика Millar по стандартной методике (прямой способ измерения дистанции $\times 0,8$). Плечелодыжечная СПВ (СПВпл) и CAVI измерялись при объемной сфигмографии, которую выполняли на приборе VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). В связи с тем что в нашей работе наблюдалась высокая степень корреляции в СПВпл и лодыжечно-плечевом индексе (ЛПИ), измеренных с правой и левой сторон (для СПВпл $r=0,92$, $p=0,0001$; для ЛПИ — $r=0,78$, $p=0,0001$), а также для упрощения восприятия при демонстрации результатов мы представили в статье показатели, полученные справа. DEXA шейки бедра и поясничного отдела позвоночника для определения МПКТ выполняли на аппарате Hologic Discovery (США) по стандартной методике. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза диагноз остеопении устанавливали при значении Т-критерия в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедренной кости в пределах от -1 до $-2,5$ SD. Статистический анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Основные показатели представлены в виде медианы и нижнего (25%), и верхнего (75%) квартилей (Q). Проверку показателей на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение распределений показателей в двух независимых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Наличие динамики показателей проверяли с использованием парного критерия Вилкоксона. Для анализа динамики показателей вычисляли разницу (дельта) между исходной точкой и конечной. Для оценки взаимосвязи признаков и рассчитанных дельт вычисляли коэффициент корреляции Спирмана. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез — 0,05.

Дизайн исследования

Пациенты с остеопенией и высоким риском развития осложнений ССЗ ($n=48$) были рандомизированы в группы: А ($n=26$) — активной терапии, включавшей БФ (алендроновая кислота или аллендронат 70 мг 1 раз в неделю), корректоры минерального обмена (препараты кальция 500 мг и витамин Д), статинов (розувастатин), и Б ($n=22$) — базовой терапии, включавшей корректоры минерального обмена (препараты кальция 500 мг и витамин Д), статинов (розувастатин). Дозу статина титровали под контролем биохимического анализа крови до достижения целевых значений ЛПНП $<2,5$ ммоль/л для пациентов высокого риска ССО согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 г., VI пересмотра. Исследование проводили исходно и через 12 мес. наблюдения.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26	Группа Б (статины), n=22	Досто- верность отличий, р
Возраст, годы	67 (57–74)	64 (52–67)	NS
Женщины, абс. (%)	23 (88)	18 (82)	NS
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	25 (23–27)	27 (24–30)	NS
Курение, абс. (%)	4 (15)	1 (5)	NS
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 (5,2–6,8)	5,9 (5,1–6,4)	NS
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (2,9–4,7)	4,1 (3,0–4,5)	NS
САД, мм рт. ст.	123 (118–129)	125 (114–134)	NS
ДАД, мм рт. ст.	78 (72–84)	76 (69–82)	NS
ЧСС, уд./мин.	66 (56–77)	63 (55–71)	NS
В-АБ, абс. (%)	16 (62)	16 (73)	NS
БРА, абс. (%)	8 (31)	7 (32)	NS
иАПФ, абс. (%)	18 (70)	13 (59)	NS
Диуретики, абс. п (%)	10 (39)	11 (50)	NS
Антагонисты кальция, абс. (%)	18 (70)	11 (50)	NS

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5–7: показатели — медиана (25% персентиль; 75% персентиль). Здесь и в табл.2: NS — различия недостоверны.

Результаты

Больные, включенные в исследование, были представлены преимущественно женщинами (85%), медиана по возрасту составила 64 (56–72) года. Большинство больных (42; 88%) страдали гипертонической болезнью (ГБ). При включении в исследование пациенты с ГБ принимали стандартную антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРАII), диуретиками, бета-адреноблокаторами (в-АБ) с достижением целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). На момент включения в исследование пациенты не принимали статины предыдущие 6 мес. Средний уровень ОХС у них составлял 6,1±1,3 ммоль/л. Пациенты в группах сравнения не различались по возрасту, полу, статусу курения, уровням АД, ЧСС, ОХС, ЛПНП (табл. 1).

Пациенты обеих групп исходно не отличались по уровням цСАД, цДАД, цПАД и параметрам артериальной

Таблица 2. Исходные параметры артериальной жесткости в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26	Группа Б (статины), n=22	р
САД в аорте, мм рт. ст.	120 (114–129)	128 (110–139)	NS
ДАД в аорте, мм рт. ст.	78 (75–81)	80 (71–87)	NS
ПАД в аорте, мм рт. ст.	42 (38–50)	48 (36–57)	NS
СПВкф, м/с	9,9 (8,8–11,6)	10,0 (8,2–11,1)	NS
ИА	30 (24–33)	29 (24–36)	NS
СПВпл, м/с	13,5 (12–15,8)	13,0 (11,4–14,0)	NS
CAVI	7,6 (6,9–8,6)	7,4 (6,8–8,9)	NS
ЛПИ	1,9 (0,9–1,1)	0,9 (0,9–1,1)	NS

жесткости: СПВ, как на каротидно-фemorальном, так и на плечелодыжечном сегментах, ИА и CAVI (табл. 2).

Исходно в группе остеопении активного ведения МПКТ поясничного отдела позвоночника была статистически значимо ниже, чем в группе базовой терапии. Различий по МПКТ шейки бедра в группах выявлено не было (табл. 3).

Оценка влияния комбинированной терапии БФ и статином на изучаемые параметры

Средняя доза розувастатина в группах сравнения не отличалась и в группе А составила 19±7мг, в группе Б — 14±7мг. У всех больных были достигнуты целевые значения ЛПНП. В обеих группах на фоне 12 мес. терапии наблюдали статистически значимую динамику уровней ОХС, ЛПНП и ТГ без повышения уровня трансаминаз и КФК сыворотки крови. Не наблюдали различий по финальным значениям липидов крови в группах больных с остеопенией, принимавших и не принимавших алендронат (табл. 4).

На фоне терапии алендронатом в группе активного ведения наблюдали тенденцию к снижению цСАД и цДАД, СПВпл по сравнению с исходными значениями, статистически значимое снижение СПВкф (p<0,01), а также индекса артериальной жесткости CAVI (p<0,05). В группе больных с базовым ведением статистически значимая динамика параметров артериальной жесткости не отсутствовала. Выявлено статистически значимое различие динамик СПВкф

Таблица 3. Влияние комбинированной терапии статином и БФ на МПКТ

Показатель	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (статины), n=22		
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта
МПКТ п. о., г/см ²	0,829 (0,802–0,860) ##	0,851 (0,810–0,896)	0,02 (–0,02...0,05)	0,922 (0,864–0,944)	0,896 (0,844–0,963)	–0,02 (–0,05...–0,02)
МПКТ ш. б., г/см ²	0,717 (0,676–0,792)	0,721 (0,696–0,803) **	0,01 (0,00–0,03)	0,739 (0,687–0,787)	0,744 (0,687–0,820)	0,01 (–0,01...0,04)

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *—p<0,1**—p<0,05***. Для сравнения исходных значений между группами: ## p<0,05. п. о. — поясничный отдел позвоночника, ш. б. — шейка бедра.

Таблица 4. Влияние терапии на липидный спектр крови

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26		Группа Б (статины), n=22	
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.
ОХС, ммоль/л	6,2±1,5	3,8±0,8**	5,8±1,1	4,2±0,6**
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,5	1,9±0,5**	4,1±1,0	2,0±0,4**
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,4±0,4	1,5±0,3	1,5±0,3
ТГ, ммоль/л	1,1±0,6	0,9±0,4**	1,1±0,5	0,8±0,5**

Примечание. ЛПНП, ЛПВП, ТГ представлены с помощью среднего значения ± стандартное отклонение. Достоверность для внутригрупповой динамики: **—p<0,05.

между группами сравнения (p<0,05). Необходимо отметить, что за период наблюдения средние значения периферического АД в обеих группах статистически значимо не изменились (табл. 5, рис. 1, 2).

Число пациентов, имевших СПВкф выше 10 м/с, в течение 12 мес. снизилось с 17 (65%) до 7 (27%) в группе активного ведения и с 9 (41%) до 5 (23%) в группе базовой терапии.

Спустя 12 мес. проводимой терапии в группе А значения МПКТ шейки бедра статистически значимо увеличились. В группе Б динамики МПКТ шейки бедра не было. Статистически значимой динамики МПКТ поясничного отдела позвоночника не произошло ни в одной из изучаемых групп (табл. 3).

Пациенты обеих групп наблюдения принимали витамин Д, что сопровождалось статистически значимым приростом уровня 25(ОН)Д плазмы крови. Терапия алендронатом у больных в группе активного ведения сопровождалась статистически значимой динамикой маркеров костного

Рисунок 1. Динамика артериальной жесткости (СПВкф) в группах сравнения

Рисунок 2. Динамика артериальной жесткости (CAVI) в группах сравнения

Таблица 5. Динамика параметров артериальной жесткости и АД в группах сравнения

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (статины), n=22			Достоверность различия динамик, р
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта	
САД плечевое, мм рт.ст.	123 (118–129)	122 (110–132)	0 (–10...6)	125 (114–134)	126 (118–130)	1 (–6...8)	0,3
ДАД плечевое, мм рт.ст.	78 (72–84)	78 (72–83)	0 (–8...5)	76 (69–82)	75 (70–84)	–1 (–4...3)	0,7
САД в аорте, мм рт.ст.	120 (114–129)	118 (105–125)*	–5,5 (–13...6)	128 (110–139)	119 (115–127)	–2 (–8...3)	0,7
цПАД в аорте, мм рт.ст.	42 (38–50)	41 (35–50)	–2 (–8...5)	48 (36–57)	42 (38–46)	–4 (–9...3)	0,7
СПВкф, м/с	9,9 (8,8–11,6)	9,5 (7,5–10,5)***	–1 (–1,8...–0,2)	10,0 (8,2–11,1)	9,5 (8,8–10,4)	0,2 (–1,7...1)	0,02
СПВпл, м/с	13,5 (12–15,8)	13,1 (12,5–14,5)*	–0,6 (–1,7...0,6)	13,0 (11,4–14,0)	13,4 (11,7–14,4)	0,1 (0,7...–1,1)	0,07
CAVI	7,6 (6,9–8,6)	6,8 (6,6–7,9)**	–0,3 (–1,4...0,0)	7,4 (6,8–8,9)	7,1 (6,6–7,9)*	–0,2 (–1,4...0,0)	0,9
ЛПИ	1,02 (0,99–1,06)	1,01 (0,92–1,05)	–0,01 (–0,34...0,16)	0,99 (0,90–1,08)	0,96 (0,91–1,05)	–0,02 (–0,22...0,29)	0,9

Примечание. Для внутригрупповой динамики р-значения представлены для критерия Вилкоксона: *—p<0,1**—p<0,05***—p<0,01. Для сравнения динамики между группами р-значения представлены для критерия Манна — Уитни.

Таблица 6. Динамика маркеров костного обмена

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин), n=26			Группа Б (стати́н), n=22			Достоверность различия динамик, р
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта	
25(ОН)Д, нг/мл	20 (13–31)	34 (26–40)***	10 (1–23)	17 (7–23)	26 (21–27)***	13 (1–29)	0,658
СІТР, г/мл	0,37 (0,16–0,57)	0,23 (0,15–0,35)**	–0,07 (–0,26...0,03)	0,49 (0,22–0,56)	0,45 (0,18–0,59)	0,02 (–0,11...0,24)	0,036
PINP, г/мл	44 (24–60)	27 (18–48)**	–9,3 (–18,1...0,6)	47 (29–68)	47 (19–67)	1,4 (–7,6...20,3)	0,049
Остеокальцин, нг/мл	19,1 (14,9–30,2)	16,5 (11,9–20,4)**	–1,8 (–11,5...1,2)	17,5 (8,8–31,6)	24,8 (14,6–30,0)	3,9 (–3,1...15,1)	0,072
Остеопротегерин, пМ/л	5,0 (4,5–7,2)	4,9 (4,6–6,9)	–0,5 (–2,0...0,7)	4,5 (3,6–5,2)	4,6 (4–6,2)*	0,3 (–0,3...1,4)	0,112
ШФ, Ед/л	144 (121–158)	114 (97–143)***	–23 (–46...–4)	160 (139–183)	160 (132–191)	3 (–20...15)	0,003

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *– $p < 0,1$ **– $p < 0,05$ ***– $p < 0,01$. Для сравнения динамик между группами: ##– $p < 0,05$.

Таблица 7. Безопасность терапии

Параметр	Группа А (бисфосфонат + статин) n=26			Группа Б (стати́н) n=22		
	исходно	12 мес.	дельта	исходно	12 мес.	дельта
СКФ, мл/мин/1,73м ²	85 (75–90)	86 (80–92)	1 (–3...8)	94 (82–101)	93 (84–96)	–1 (–7...1)
Кальциурия, ммоль/сут.	4,4 (2,6–6,8)	4,7 (3,3–7,1)	0,0 (–1,9...1,5)	4,4 (2,7–7,4)	3,5 (1,9–6,5)	–1 (–1,6...0,3)
Фосфорурия, ммоль/сут.	24 (19–34)	27 (20–37)	0,6 (–7,7...13,7)	25 (18–34)	29 (17–33)	0 (–9,4...12)
Кальций крови, ммоль/сут.	2,4 (2,4–2,5)	2,4 (2,3–2,5)	0 (–0,1...0,1)	2,4 (2,3–2,5)	2,4 (2,3–2,5)	0 (–0,1...0,1)
Фосфор крови, ммоль/сут.	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,3)	0 (–0,1...0,1)	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	0 (–0,1...0,1)

Примечание. Для внутригрупповой динамики: *– $p < 0,1$ **– $p < 0,05$ ***– $p < 0,01$. Для сравнения динамик между группами: ##– $p < 0,05$.

обмена СІТР, PINP, остеокальцина и щелочной фосфатазы (ЩФ). В группе базового ведения динамики содержания сывороточных маркеров костного обмена не было, но отмечена тенденция к приросту OPG. Разница по динамике СІТР, PINP, остеокальцина, ШФ в группах сравнения оказалась статистически значимой. Показатели безопасности терапии БФ, витамином Д и препаратами кальция в течение всего срока наблюдения остались в норме. Концентрация кальция и фосфора в крови и моче, а также СКФ на фоне 12 мес. лечения не изменились (табл. 6, 7).

Не наблюдали статистически значимых корреляций между динамиками параметров артериальной жесткости и уровнями центрального и периферического АД, липидов крови. Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между снижением значений САVI, тенденцией к снижению СПВпл в группе больных с активным ведением и увеличением у них МПКТ шейки бедра ($r = -0,479$, $p < 0,05$ и $= -0,418$, $p < 0,05$ соответственно). Также выявлена корреляция между динамикой цСАД в этой же группе больных и статистически значимым снижением уровня СІТР ($r = 0,399$, $p < 0,05$).

Обсуждение

О возможностях БФ влиять на параметры артериальной жесткости указано в единичных работах: исследовании M. Igase и соавт. с участием женщин, находящихся в периоде менопаузы, которые принимали минодронат 50 мг 1 раз в месяц на протяжении 12 мес. и у которых наблюдали снижение СПВпл [14], и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Toussaint и соавт., в котором у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности наблюдали тенденцию к снижению СПВкф на фоне терапии алендронатом [15]. Позитивное влияние сочетанной терапии БФ и статина на артериальную жесткость у пациенток низкого и умеренного риска ССО было описано и в отечественном исследовании [16].

С учетом высокого риска развития осложнений ССЗ у исследуемой группы всем пациентам назначена терапия статинами. Включение пациентов с остеопенией позволило создать две группы лечения — активной терапии, в которой к статинам добавляли БФ в профилактической дозировке, препараты кальция и витамина Д, и группу

контроля — стандартной терапии остеопении препаратами кальция и витамина Д. Исходно пациенты были сопоставимы по основным сердечно-сосудистым факторам риска и принимаемой терапии. Уровень МПКТ поясничного отдела позвоночника оказался более низким у больных с активной тактикой ведения, что позволяет их считать несколько более тяжелыми по потере костной ткани, несмотря на схожую МПКТ шейки бедра с таковой в группе базовой терапии.

Снижение атерогенных липидов крови в обеих группах на фоне проводимой терапии розувастатином было вполне закономерным. Доза розувастатина в обеих изучаемых группах была сопоставима, и финальные значения липидов крови не отличались. Комбинированная терапия БФ и статином, несмотря на общие звенья в механизме действия, не сопровождалась дополнительным снижением уровня липидов. В литературе описано несколько исследований, в которых БФ смогли несколько снизить уровень липидов [16–19]. Однако были работы, в которых также не отмечено значимого влияния терапии БФ на липидный спектр крови [20].

В нашем исследовании сочетанная терапия алендронатом и розувастатином привела к улучшению параметров артериальной жесткости у пациентов высокого риска ССО с остеопенией: произошло уменьшение СПВкф и индекса САVI в группе активного ведения. Возможно, недостаточные объем и продолжительность наблюдения не позволили достичь степени статистически достоверного снижения СПВпл у пациентов в группе активного ведения. Изменение артериальной жесткости в нашем исследовании не зависело от динамики уровня САД, поскольку, во-первых, не отмечено достоверной динамики плечевого САД и ДАД, во-вторых, мы наблюдали динамику САVI — параметра, оценивающего истинную жесткость артериальной стенки, независимую от уровня АД. С 2013 г. в рекомендациях ESH/ESC по АГ, а также в «Согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике» указывается пороговое значение нормальной СПВкф, равное 10 м/с [21, 22]. В связи с этим мы разделили пациентов на подгруппы с СПВкф выше и ниже этой величины и оценили, как изменилось число больных в группах сравнения на фоне проводимой терапии. Оказалось, что в группе с активной тактикой ведения число пациентов с СПВкф менее 10 м/с спустя 12 мес. наблюдения сократилось на 38%, а в группе базового ведения лишь — на 18%. Межгрупповое отличие при этом не было статистически достоверным, что, вероятнее всего, обусловлено малым числом участников.

Прирост МПКТ в шейке бедра на фоне комбинированной терапии алендроната с розувастатином в группе активного ведения, сопровождавшийся динамикой костных маркеров, был ожидаемым и свидетельствовал об эффективности лечения остеопороза. При этом оценить вклад розувастатина в повышение костной плотности не представляется возможным. Однако можно предположить, что именно комбинация БФ и статина позволила реализовать большую динамику МПКТ шейки бедра.

Стоит отметить выявленную в нашей работе взаимосвязь динамики маркера костного обмена, СІТР, с уровнем

центрального САД в группе активного ведения. СІТР традиционно определяется эндокринологами для оценки эффективности терапии БФ и свидетельствует об активности деградации зрелого коллагена I типа. Уменьшение уровня СІТР отражает степень снижения костной резорбции. Кроме того, воздействие на деградацию коллагена рассматривается исследователями как один из механизмов снижения фиброза артериальной стенки. Однако в нашей работе не выявлена взаимосвязь динамики СПВкф ни с динамикой уровня СІТР, ни с динамикой значений цСАД.

OPG является гликопротеином системы RANK/RANKL/OPG, в которой он препятствует взаимодействию лиганда RANKL с рецептором RANK, снижая стимуляцию остеокластов. Известно, что остеопротегерин выделяется в кровотоке эндотелием. В исследовании N. Висау и соавт. было показано, что у мышей с дефицитом остеопротегерина одновременно присутствует тяжелый остеопороз и кальциноз артерий [23]. При этом повышенные, а не пониженные значения остеопротегерина в крови ассоциируются с развитием ИБС, ростом сердечно-сосудистой летальности [24] и остеопорозом [25]. Вероятно, повышение уровня OPG в сыворотке носит компенсаторный характер в качестве контроля иммунных механизмов, способствующих кальцификации артерий и атеросклерозу [26]. K. Nitta и соавт. показали уменьшение коронарной кальцификации по данным МСКТ и снижение уровня OPG на фоне терапии этидронатом [27]. В нашей работе у пациентов, не принимавших алендронат, наблюдались тенденции к повышению уровня OPG. В последние годы выполнено множество работ, демонстрирующих ассоциацию уровня OPG и значений СПВ у различных групп больных, в том числе у женщин с остеопорозом [28]. H. Uzuи и соавт. также наблюдали снижение уровня OPG, ассоциирующееся с уменьшением СПВ на фоне гипотензивной терапии [29].

Интерес терапии БФ у пациентов с атеросклерозом возрос во многом после публикации результатов исследования HORIZON, в котором сообщалось о 28% снижении смертности у пациентов с переломом бедра, принимавшим золендроновую кислоту. [30]. Анализ исследований, включенных в систематический обзор 2017 г. C. Caffarelli и соавт., включивший исследования 2000–2014 гг., свидетельствует о положительном влиянии БФ на течение как атеросклероза, так и медикальциноза с указанием на возможную роль различных цитокинов, в том числе OPG [31].

Выводы

Комбинированная терапия алендронатом и розувастатином у пациентов с высоким риском развития ССО и остеопенией в течение 12 мес. сопровождалась улучшением параметров артериальной жесткости (динамика СПВкф составила $-1(-1,8...-0,2)$ м/с ($p < 0,01$), динамика САVI: $-0,3(-1,4... 0)$ ($p < 0,05$). Дополнительного влияния на уровень липидов крови не наблюдали. Выявлена прямая взаимосвязь снижения цСАД и динамики содержания СІТР в крови ($r = 0,399$, $p < 0,05$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In Textbook of Hypertension (ed. JD Swales), Blackwell Scientific, London; 1994:85–10.
2. Imanishi R, Seto S, Toda G, Yoshida M, Ohtsuru A, Koide Y, Baba T, Yano K. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens Res*. 2004 Feb;27(2):71–8. <https://doi.org/10.1291/hyres.27.71>
3. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, Reginster JY, Rizzoli R, Civitelli R, Schofield P, Maggi S, Lamb SE. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*. 2017 May;32(5):1126–1135. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3089>.
4. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, Chowiecny PJ. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008; 83(2):112–20. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9153-2>
5. Агеев Ф.Т., Баринаева И.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П., Кочетов А.Г., Верхотурова С.В. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*, 2013; 6:51–58. [Агеев Ф.Т., Баринаева И.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П., Кочетов А.Г., Верхотурова С.В. Osteoporosis and arterial stiffness: study of 103 women with mild to moderate risk of cardiovascular disease. *Kardiologiya*. 2013;53(6):51–58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1097/00004872-201106001-01017>
6. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, Gapstur SM, Ouyang P, Carr JJ, Criqui MH. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15; 169(2):186–94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn303>
7. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. Feb;32(2):454–60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.454>
8. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep*. 2008 Jul 31; 41(7):495–510. Review. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2008.41.7.495>
9. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117:2938–48. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743161>
10. Tintut Y, Parhami F, Bostrom K, et al. cAMP stimulates osteoblast-like differentiation of calcifying vascular cells. Potential signaling pathway for vascular calcification. *J Biol Chem*. 1998;273:7547–53. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.13.7547>
11. Бланкова З.Н., Самсонова Н.С., Баринаева И.В., Федотенков И.С., Шария М.А., Терновой С.К., Агеев Ф.Т. Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных высокого сердечно-сосудистого риска со сниженной минеральной плотностью костной ткани. *Кардиологический вестник*, 2018, 6:23–29. [Z.N.Blankova, N.S.Samsonova, I.V.Barinova, O.Y.Ryabceva, V.P.Masenko, F.T. Ageev Coronary and aortic calcification in high cardiovascular risk patients with low bone mineral density. *Russian Cardiology Bulletin*, 2018, 13(1):23–29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/cardiobulletin201813123-29>
12. Widler L., Jahnke W., Green J.R. The chemistry of bisphosphonates: from antiscaling agents to clinical therapeutics // *Anticancer Agents Med Chem*. 2012.Vol. 12(2):95–101. <https://doi.org/10.2174/187152012799014959>
13. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone*. 2007 Jun; 40(6):1581–7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.02.019>
14. Igase M, Kohara K, Tabara Y, Ohara M, Takita R, Ochi M, Okada Y, Miki T. Change in arterial stiffness associated with monthly bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause*. 2014 Sep;21(9):962–6. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000197>
15. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. 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
16. Баринаева И.В., Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Агеев Ф.Т., Рябцева О.Ю., Кочетов А.Г., Масенко В.П. Возможности влияния терапии бисфосфонатами, а также их комбинации со статинами на параметры артериальной жесткости аорты у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*, 2014. 3:15–21. [Barinova I.V., Blankova Z.N., Aslanyan N.S., Ageev F.T., Ryabtseva O.Yu., Kochetov A.G., Masenko V.P. The possible influence of bisphosphonate therapy and its combination with statins on parameters of aortic stiffness in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2014.3:15–21. (In Russ.)].
17. Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, Pondrelli C, Lucani B, Franci BM and Nuti R. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone*. 2014;61:27–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637311>
18. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):599–604.
19. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause*. 2009;16(4):689–693. [PubMed]
20. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2793–6. PMID:10946883.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
22. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. с соавт. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; 15(2): 4–19 [Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
23. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12(9):1260–1268. <https://doi.org/10.1101/gad.12.9.1260>
24. Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2049–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.013>
25. Dai Y, Shen L (2007) Relationships between serum osteoprotegerin, matrix metalloproteinase-2 levels and bone metabolism in postmenopausal women. *Chin Med J (Engl)* 120:2017–2021 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-008-9153-2>
26. Hofbauer LC, Schoppert M (2002) Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 358:257–258.
27. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):680–688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486790>
28. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009 Jun; 204(2):608–11. www.wolfson.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/218Published09.htm
29. Uzui H, Morishita T, Nakano A, Amaya N, Fukuoka Y, Ishida K, Arakawa K, Lee JD, Tada H. Effects of combination therapy with olmesartan and azelnidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014 May;19(3):304–9. <https://doi.org/10.1177/1074248413511692>
30. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799–1809. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2324066>
31. Carla Caffarelli, Andrea Montagnani, Ranuccio Nuti, and Stefano Gonnelli Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1819–1828. Published online 2017 Oct 30. <https://doi.org/10.2147/CIA.S138002>

Поступила 22.10.2018

Принята в печать 18.01.2019