

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

## Обзор литературы



Современная терапия любого заболевания требует высокой эффективности, безопасности лечения больного, помимо этого неотъемлемой частью успешного лечения является удобство применения: кратность, количество, доза, минимальные побочные эффекты от приема препарата, а следовательно, высокая комплаентность. Остеопороз – широко распространенное заболевание, особенно среди лиц старшего возраста, которые в значительном проценте случаев страдают сердечно-сосудистыми болезнями и нарушениями липидного обмена. И та, и другая патология требуют длительного, иногда пожизненного лечения, а количество принимаемых препаратов неуклонно растет с возрастом. Недавно появились результаты экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о влиянии статинов на процессы костного ремоделирования, в частности – на стимуляцию костеобразования [2, 5]. С другой стороны, опубликованы работы, свидетельствующие о взаимосвязях уровня липидов и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [12, 17]. Как известно, статины являются эффективными препаратами, снижающими уровень липидов в крови и предотвращающими развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, наличие одного препарата, профилактизирующего прогрессирование разных заболеваний, усилило бы приверженность к лечению (комплаентность), сократило бы количество принимаемых препаратов и, в конечном итоге, улучшило качество жизни пациента.

В связи с этим возник большой интерес к фактам, свидетельствующим о том, что статины, наряду с основным липидснижающим действием за счет ингибирования активности 3-гидрокси-3-глютарил-коэнзим-А-редуктазы, могут оказывать стимулирующее влияние на костеобразование, повышая МПКТ [1–5]. Экспериментальные работы показывают, что статины активируют продукцию морфогенетического белка-2. Это способствует увеличению дифференциации остеобластов и ускорению костеобразования, за счет чего повышается масса кости [11, 22, 23]. Установление способности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы стимулировать формирование кости *in vitro* и *in vivo* связано с работами группы исследователей из отдела эндокринологии Техасского университета под руководством G. Mundy. Как было установлено, указанные эффекты статинов реализуются за счет повышения экспрессии гена КМБ-2 в клетках кости [15].

Также представляет интерес факт, свидетельствующий о том, что статины оказывают ингибирующее действие на тот же биохимический путь, что и аминокислоты, поэтому первые могут благоприятно влиять на течение остеопороза [5, 11, 22, 23]. Аминосодержащие бифосфонаты (амино-БФ), такие как алендронат, ибандронат и ризедронат, оказывают тормозящее действие на ферменты, участвующие в биосинтезе фарнезилпирофосфата (ФПФ) и фарнезилпирофосфата синтетазы, пренил-протеин трансферазы (ГППФ), тогда как не содержащий аминокислоты клондронат подобными свойствами не обладает. В работе [11] показано, что препарат группы статинов (мевастатин) вызывает, как и аминокислоты, усиление апоптоза остеокластов. Однако, в

отличие от аминокислот, мевастатин не тормозит активность ферментов-синтетаз изопреноидов, а является ингибитором другого фермента в цикле мевалонатной кислоты – ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 1).

В другом исследовании Van Beek и соавт. [23], проведенном на эксплантах длинных костей плодов мышей (экспериментальной модели для оценки действия БФ *in vivo*), мевастатин ингибировал резорбцию кости в концентрациях, сходных с одним из активных современных аминокислотных БФ – ибандронатом. Указанный эффект полностью устранялся введением мевалоновой кислоты и ГППФ, но не ФПФ. Кроме того, мевалоновая кислота и ГППФ стимулировали базальную костную резорбцию, тогда как фарнезол такими свойствами не обладал. Авторы показали, что подтвержденный цитологически антирезорбтивный эффект ибандроната полностью устраняется ГППФ и лишь в незначительной степени мевалонатом и фарнезолом, что указывает на различные точки действия БФ и мевастатина в цикле мевалоновой кислоты. По результатам данного исследования был сделан вывод о том, что геранил-генеранилирование белков (но не фарнезилирование) является важным механизмом резорбирующего действия остеокластов, а в механизме антирезорбтивного действия аминокислотных БФ имеется компонент, связанный с влиянием на образование ГППФ.

Приведенные выше данные побудили клиницистов к проведению ряда исследований, как ретроспективных, эпидемиологических, так и проспективных, для оценки влияния статинов на частоту переломов, динамику МПКТ и биохимические маркеры костного обмена. В ретроспективном анализе чаще изучалась частота переломов у принимающих статины в сравнении с лицами, не получавшими таких препаратов [7, 8, 10, 13, 16, 20, 24, 25]. Эти исследования, как правило, были популяционными, посвященными профилак-

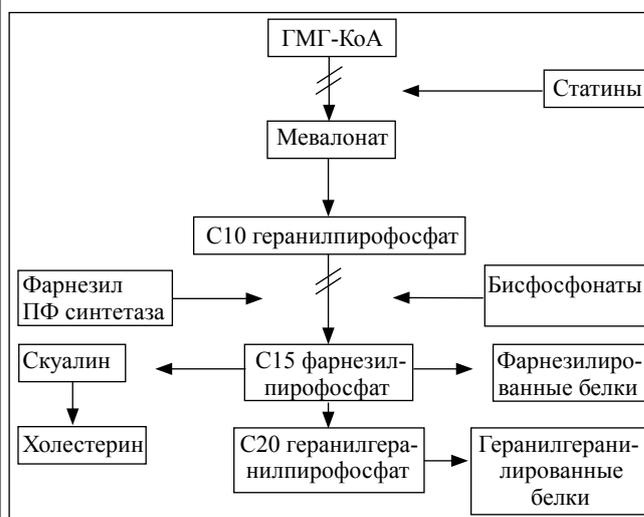


Рис. 1.  
Мевалонатный путь

тике сердечно-сосудистых заболеваний, в них оценивались как статины в целом [7, 10, 13, 24, 25], так и конкретно различные медицинские препараты группы статинов [8, 12, 20]. Значительно меньше проспективных работ, оценивавших действие статинов на МПКТ, костные маркеры или переломы [6, 14, 18, 19, 21]. Ниже приводятся и анализируются результаты основных исследований, посвященных влиянию статинов на кости.

Группа исследователей во главе с Meier [13] оценила влияние статинов, фибратов и других гиполипидемических средств на риск переломов костей. Данное популяционное исследование случай–контроль проводилось в Великобритании (300 частных практик). Данные собирали с конца 80-х годов по сентябрь 1998 года. В изученной выборке (91 611 человек, в том числе 13 271 пациент, получавший гиполипидемические средства, 13 271 нелеченный больной с диагнозом гиперлипидемии и 50 000 случайно отобранных людей без диагноза гиперлипидемии) были выявлены 3940 больных, перенесших перелом кости. Контрольную группу составили 23 379 пациентов, подобранных по возрасту ( $\pm 5$  лет), полу, месту жительства, календарному году и сроку, прошедшему после включения в базу данных. В основной и контрольной группах анализировали применение статинов, фибратов и других гиполипидемических средств. Анализ проводили с поправкой на индекс массы тела, курение, число визитов к врачу и применение кортикостероидов и эстрогенов. Согласно полученным результатам, терапия статинами ассоциировалась со значительным снижением риска переломов: (скорректированное отношение шансов (относительный риск переломов – ОР) 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,44–0,69 по сравнению с таковым у пациентов, не принимавших гиполипидемические средства. Применение фибратов или других гиполипидемических препаратов не сопровождалось существенным снижением риска переломов (ОР – 0,87; ДИ – 0,70–1,08 и ОР – 0,76; ДИ – 0,41–1,39 соответственно). После получения таких результатов было сделано заключение о том, что терапия статинами ассоциируется со снижением риска переломов костей у людей в возрасте 50 лет и старше. Эти данные могут иметь важное значение и должны быть подтверждены в проспективных контролируемых исследованиях.

В исследовании группы Wang [25] также оценивали снижение риска переломов, но уже с определенной локализацией – перелома шейки бедра. Целью данной работы было изучение вопроса о применении статинов как профилактического средства, уменьшающего риск переломов у пожилых людей. Для достижения поставленной задачи в исследование случай–контроль включили 6110 жителей Нью-Джерси, получавших медицинскую помощь в рамках программ Medicare и Medicaid или Pharmacy Assistance for the Aged and Disabled. Основную группу составили 1222 пациента, которым проводилось лечение по поводу перелома шейки бедра в 1994 году, контрольную группу – 4888 пациентов (1:4), подобранных по возрасту и полу. Анализировали влияние лечения статинами в течение от 180 дней до 3 лет на относительный риск перелома с поправкой на демографические и клинические характеристики. Лечение статинами в течение 180 дней (ОР=0,50; 95% ДИ – 0,33–0,76) или 3 лет (ОР=0,57; 0,40–0,82) ассоциировалось со значительным снижением риска перелома шейки бедра, даже с учетом таких факторов, как раса, наличие медицинской страховки, применение психотропных препаратов, эстрогенов и тиазидов, ишемическая болезнь сердца, рак и сахарный диабет. Достоверной связи между риском переломов шейки бедра и терапией другими гиполипидемическими средствами не

обнаружили. Имелась четкая зависимость между степенью снижения риска перелома и длительностью терапии статинами; при использовании других липидснижающих средств такая связь отсутствовала. Продолжение терапии статинами на момент обследования сопровождалось снижением риска переломов на 71% (ОР=0,29; ДИ – 0,10–0,81). Связь между лечением статинами и риском переломов позвонков сохранялась после внесения поправки на такие факторы, как число применяемых лекарственных веществ, индекс сопутствующих заболеваний Charlson и госпитализации в течение предыдущих 180 дней, а также после исключения пациентов, которые находились в домах для инвалидов до даты исследования или умерли в течение года после этой даты. При проведении альтернативных анализов связи между применением других гиполипидемических средств и риском переломов позвонков не обнаружили. Авторы предполагают, что применение статинов у пожилых людей ассоциируется со снижением риска перелома шейки бедра, но для подтверждения этой связи необходимы проспективные контролируемые исследования.

Похожее исследование было проведено в Бостоне [7]. Группа ученых также изучала взаимосвязь между лечением статинами и риском переломов у пожилых женщин. Исследование проводилось на базе 6 организаций здравоохранения в США. В исследование включали женщин в возрасте 60 лет и старше. Информацию собирали на основании анализа баз данных аптек с октября 1994 года по сентябрь 1997 года. Основную группу составили пациентки, у которых был зафиксирован перелом шейки бедра, бедренной кости, дистальной части большеберцовой кости, запястья или позвоночника с октября 1996 года по сентябрь 1997 года. У женщин контрольной группы за этот период переломов не было. Исключались женщины, которым назначали средства для лечения или профилактики ОП. Основную группу составили 928 женщин, контрольную – 2747. У женщин, которым по крайней мере 13 раз (на 1 мес.) выписывали рецепты на статины за предыдущие 2 года, выявлено снижение риска переломов (ОР = 0,48; ДИ – 0,27–0,83) после внесения поправки на возраст, число госпитализаций за предыдущий год, индекс хронического заболевания и применение других гиполипидемических средств. Если пациентки приобретали статины менее 13 раз, то есть лечились менее 13 мес., то ассоциация между лечением и риском переломов отсутствовала. Связи между риском переломов и использованием других гиполипидемических средств не обнаружили.

Оптимистичные результаты исследований в области влияния статинов на снижение риска переломов и повышение минеральной плотности костной ткани подтверждает группа австралийских ученых во главе с Pasco [16]. Исследование проводилось в юго-восточной части Австралии. Оценивалась связь между применением статинов, риском переломов и минеральной плотностью костей у 1375 женщин (у 573 имелись переломы, а у 802 отсутствовали; все они проживали в одном районе). Переломы диагностировали с помощью рентгенографии. Применение лекарств и факторы риска анализировали с помощью опросника. Исследование показало, что нескорректированный ОР при лечении статинами составил 0,40 (95% ДИ – 0,23–0,71). Внесение поправки на минеральную плотность костной ткани шейки бедра, позвоночника и всего скелета привело к увеличению ОР до 0,45 (0,25–0,80), 0,42 (0,24–0,75) и 0,43 (0,24–0,78) соответственно. Поправка на возраст, массу тела, сопутствующую терапию и факторы образа жизни не оказала существенного влияния на относительный риск переломов. Терапия статинами ассоциировалась с увеличе-

нием минеральной плотности костной ткани шейки бедра на 3% ( $p=0,08$ ). Выявлена также тенденция к увеличению минеральной плотности костей позвоночника и всего скелета, которая не достигла статистической значимости.

Таким образом, согласно приведенным выше исследованиям, можно предположить, что имеется существенная связь между уменьшением риска переломов в пожилом возрасте и приемом статинов. В этих ретроспективных исследованиях было отмечено снижение риска переломов на фоне терапии статинами (вне зависимости от вида статина).

Серия других обсервационных исследований не подтвердила положительный эффект статинов в отношении переломов костей и динамики МПКТ.

В исследовании Van Staa и соавт. [24] оценивался риск переломов у пациентов, принимающих статины. Для исследования случай–контроль использовали базу данных General Practice Research Database (683 частные практики в Великобритании). Основную группу составили 81 880 пациентов в возрасте 50 лет и старше, перенесших перелом позвонка, ключицы, плечевой кости, лучевой/локтевой кости, запястья, шейки бедра, лодыжки или стопы с момента их включения в базу данных и до июля 1999 года. Контрольную группу составили 81 880 пациентов, подобранных по возрасту, полу и месту жительства. Сравнивали риск переломов у пациентов, принимавших и не принимавших статины. ОР рассчитывали с помощью метода логистической регрессии с поправкой на курение, сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся с переломами, и индекс массы тела. При лечении статинами ОР переломов составил 1,01 (95% ДИ – 0,88–1,16). ОР переломов предплечья, шейки бедра и позвонков составил 1,01 (0,80–1,27), 0,59 (0,31–1,13) и 1,15 (0,62–2,14) соответственно. При лечении статинами в дозе 20 мг/сут (стандартизовали по отношению к симвастатину) скорректированный ОР переломов равнялся 1,13 (0,96–1,33); в дозе 20–39,9 мг – 1,07 (0,82–1,38) и 40 мг/сут и более – 0,85 (0,47–1,53). При длительности лечения статинами от 0 до 3 месяцев скорректированный относительный риск переломов составил 0,71 (0,50–1,01), от 3 до 6 месяцев – 1,31 (СІ, 0,87–1,95), от 6 до 12 месяцев – 1,14 (0,82–1,58), более 12 месяцев – 1,17 (0,99–1,40). Следует вывод, что в исследовании применение статинов в обычных терапевтических дозах не ассоциировалось со снижением риска переломов.

Другое масштабное исследование Women's Health Initiative Observational Study проводилось в 40 центрах в США [10]. Исследователи исходили из того, что в экспериментальных условиях статины стимулировали костеобразование *in vitro* и *in vivo*. В первых эпидемиологических исследованиях было отмечено снижение риска переломов на фоне применения статинов, однако результаты последующих исследований оказались неоднозначными. В описанное исследование были включены 93716 женщин постменопаузального возраста (от 50 до 79 лет). Сравнивали частоту переломов шейки бедра, дистальной части предплечья, запястья и другой локализации у 7846 пациентов, принимавших статины, и 85879 женщины, которые не получали эти препараты. Медиана длительности наблюдения составила 3,9 года. В трех центрах у 6442 женщин исходно измеряли минеральную плотность костной ткани бедра, позвоночника и всего скелета с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Результаты исследования показали, что скорректированная по возрасту частота переломов шейки бедра, дистальной части предплечья, запястья и другой локализации была сопоставимой у женщин, получавших и не получавших статины (независимо от длительности лечения). При лечении статинами скорректированный ОР перелома

шейки бедра составил 1,22 (95% ДИ – 0,83–1,81), дистальной части предплечья или запястья – 1,04 (ДИ 0,85–1,27), другой локализации – 1,11 (1,00 – 1,22). Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета, скорректированная по возрасту, этнической принадлежности, индексу массы тела и другим факторам, существенно не отличалась у женщин, принимавших и не принимавших статины. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что статины не снижали риск переломов в исследовании Women's Health Initiative Observational Study. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать использование этих препаратов для лечения или профилактики остеопороза.

В экспериментальных работах на культуре костной ткани черепа новорожденных мышей [9] было показано, что 24-часовая инкубация этой культуры с ловастатином, аторвастатином, флувастатином и особенно церивастатином вызывала увеличение количества остеобластов и рост кости в последующие 4–14 дней наблюдения. Для правастатина таких результатов не было получено. Авторы установили, что в отличие от других статинов правастатин не проникает в клетки кости, а только в гепатоциты.

Для подтверждения данной гипотезы можно привести результаты ретроспективного исследования по влиянию правастатина на костную ткань и частоту переломов [19]. В исследование было включено 9014 больных (17% женщин, медиана возраста – 62 года) с ишемической болезнью сердца, которые получали правастатин 40 мг/сут. или плацебо в течение в среднем 6,0 лет. Наличие переломов оценивали на основании изучения индивидуальных регистрационных карт (форма нежелательных явлений). По поводу переломов были госпитализированы 101 больной группы плацебо и 107 больных группы правастатина (ОР=1,05; 95% ДИ – 0,80–1,37). В целом переломы были зарегистрированы у 183 и 175 больных соответственно (ОР=0,94 [0,77–1,16]). При анализе частоты переломов только у женщин и людей в возрасте 65 лет и старше были получены сходные результаты. Полученные данные не подтверждают гипотезу о том, что статины, в частности правастатин, оказывают влияние на риск переломов.

Таким образом, вторая группа эпидемиологических исследования случай–контроль не подтвердила предположение, что статины оказывают благоприятное влияние на метаболизм костной ткани и переломы костей. Однако любые эпидемиологические исследования не являются проспективными и предполагают измерение минеральной плотности костной ткани или риска переломов. Они также отличаются по критериям отбора, особенностям применения статинов и критериям оценки исходов.

Группа исследователей во главе с Chan провела первое проспективное 4-недельное исследование [8], в котором оценивали динамику специфических маркеров костного метаболизма у 17 больных с гиперхолестеринемией, не страдавших остеопорозом и получавших симвастатин в терапевтической дозе 20 мг. После лечения сывороточная концентрация остеокальцина достоверно увеличилась ( $p<0,05$ ), в то время как другие показатели, включая костную щелочную фосфатазу, уровень дезоксиридинолина и перекрестно-связанных N-телопептидов коллагена I типа в моче, существенно не изменились. Результаты подтвердили благоприятное действие симвастатина на метаболизм костной ткани (увеличение сывороточной концентрации остеокальцина). Потенциально статины могут стать первыми эффективными анаболическими средствами лечения остеопороза. Авторы делают вывод, что эффективность этих препаратов следует изучить в рандомизированном контролируемом исследовании.

О необходимости более глубокого изучения влияния статинов на процесс костеобразования указывает в своей работе Whitfield [26]. По его мнению, усиление костеобразования в случае применения статинов может быть связано с другими факторами, а не с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы. Соответственно дозы статинов, необходимые для усиления роста костной ткани и оптимального снижения уровня холестерина, могут быть различными.

Появившиеся сообщения о том, что статины способствуют образованию костной ткани, а также могут подавлять ее резорбцию, еще более усилили интерес ученых к продолжению исследований в этой области. В 12-месячном исследовании Rejnmark [18] сравнивали эффекты симвастатина 40 мг/сут. и плацебо на костную ткань у 82 женщин постменопаузального возраста. В рандомизированном двойном слепом 12-месячном исследовании 82 здоровые женщины постменопаузального возраста с остеопенией получали лечение симвастатином в дозе 40 мг/сут. или плацебо. Минеральную плотность костной ткани, а также уровни холестерина, паратгормона и биохимические маркеры костного метаболизма измеряли до лечения, через 1 год (52 недели) и 26 недель после прекращения терапии (всего – 78 недель). 1,5 года пациентки принимали кальций (400 мг/сут.). Лечение завершили 78 женщин. Терапия симвастатином, в отличие от плацебо, привела к снижению уровней холестерина (-27% и +1% соответственно,  $p < 0,001$ ) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП; -43% и +1%,  $p < 0,001$ ). После отмены симвастатина уровни холестерина и ЛНП вернулись к исходным значениям и не отличались от таковых в группе плацебо. Через 52 или 78 недель уровни паратгормона и биохимические маркеры костного метаболизма достоверно не отличались между двумя группами. Симвастатин не вызывал изменений минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника, бедра, шейки бедра и всего скелета как через 52, так и через 78 недель. Тем не менее, при лечении симвастатином было отмечено достоверное увеличение минеральной плотности костной ткани предплечья. В группе симвастатина корреляция между динамикой уровня холестерина и минеральной плотностью костной ткани отсутствовала. Препарат не оказывал влияния на маркеры костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани шейки бедра и позвоночника. Полученные данные подвергают сомнению благоприятное влияние симвастатина на костную ткань.

В другом исследовании Rejnmark и соавт. [19] изучалось влияние симвастатина на гомеостаз кальция, костный метаболизм и минеральную плотность костной ткани. Были сопоставлены уровни паратгормона в плазме, биохимические маркеры костного метаболизма, минеральная плотность костной ткани и состав тела (масса жировой и нежировой ткани) у 140 женщин постменопаузального возраста, получавших статины более 2 лет (медиана – 4 года), и 140 женщин, не лечившихся этими препаратами, подобранных по возрасту. Анализ полученных результатов показал, что у женщин основной группы уровни остеокальцина (-9%,  $p = 0,03$ ), костной щелочной фосфатазы (-14%,  $p < 0,01$ ) и С-терминального телопептида коллагена I типа (-11%,  $p < 0,01$ ) были ниже, чем в контрольной группе, а концентрация паратгормона в плазме на 16% выше ( $p < 0,01$ ). Однако состав тела и минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника, бедра, предплечья и всего скелета не отличались между группами. Корреляции между выявленными изменениями биохимических показателей и дозой или длительностью применения статинов не выявили. Полученные данные в целом свидетельствуют о том, что статины оказывают неоднозначное влияние на функцию костных

клеток. По результатам этого исследования прослеживается антирезорбтивный эффект статинов или их влияние на подавление костного обмена.

Группа Stein [21] в своем исследовании проанализировала уровни биохимических маркеров костного ремоделирования в динамике применения статинов в недавно завершенном рандомизированном клиническом исследовании. В 12-недельном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании сравнивали безопасность и гиполипидемическую эффективность симвастатина в дозе 40 или 80 мг и аторвастатина в дозах 20 или 40 мг у 846 больных гиперхолестеринемией. В образцах сыворотки определяли костную щелочную фосфатазу (маркер образования костной ткани) и С-телопептид коллагена I типа – СТх (маркер резорбции костной ткани). В отличие от аторвастатина в дозе 20–40 мг/сут. симвастатин в дозе 40–80 мг/сут. вызывал достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) активности щелочной фосфатазы как у мужчин (на 4,1–5,4%), так и у женщин (на 4,2–7,4%). Выявлены признаки зависимости эффекта от дозы (при применении симвастатина в дозе 80 мг активность щелочной фосфатазы снизилась в большей степени). Аторвастатин в дозах 20 и 40 мг не оказывал влияния на уровень щелочной фосфатазы как в группе в целом, так и у мужчин и женщин. При лечении симвастатином уровень СТх несколько снизился; этот эффект также зависел от дозы. Применение аторвастатина привело к небольшому и недостоверному повышению уровня СТх. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что симвастатин, в отличие от аторвастатина, вызывал снижение костной щелочной фосфатазы и СТх, что указывает на замедление костного метаболизма под влиянием симвастатина, характерное для бисфосфонатов.

Отдельно было изучено влияние правастатина на биохимические маркеры костного обмена. Mostaza и соавт. [14] включили в свое исследование 36 женщин постменопаузального возраста, не получавших гормональную заместительную терапию. После 6-недельной диетотерапии (30% жиров) назначали правастатин в дозе 20 мг на 16 недель. До и после лечения в сыворотке определяли уровни аминокислотного пептида проколлагена I типа (PINP) и костную щелочную фосфатазу (маркеры костеобразования), карбокситерминальный телопептид коллагена I типа – СТх и аминокислотный пропептид проколлагена III типа – PIIINP (маркер фиброгенеза). Результаты исследования показали снижение уровня общего холестерина при лечении правастатином с  $7,26 \pm 0,83$  до  $6,1 \pm 0,77$  ммоль/л. Уровень PINP достоверно увеличился (с  $33,6 \pm 13$  до  $37,4 \pm 16$ ,  $p = 0,03$ ), в то время как активность костной щелочной фосфатазы и уровень СТх не изменились. Выявлена корреляция между изменениями PINP и уровня холестерина ( $r = 0,337$ ,  $p = 0,04$ ). Концентрация PIIINP существенно не изменилась. Таким образом, лечение правастатином вызывало увеличение уровня PINP, который является маркером костеобразования, у постменопаузальных женщин с гиперхолестеринемией, что противоречит результатам экспериментальных исследований о неспособности правастатина влиять на костный обмен [9].

Целью другого исследования группы Bjarnason [6] была оценка метаболических эффектов флувастатина и витамина С. Были рандомизированы 68 пожилых женщин с постменопаузальным остеопорозом и легкой гиперхолестеринемией, которым в течение 12 недель проводили лечение флувастатином (40 мг/сут.) и витамином С ( $n = 45$ ) или только витамином С ( $n = 23$ ). Измеряли биохимические показатели костеобразования (сывороточный остеокальцин

и общая активность щелочной фосфатазы) и резорбции костной ткани (СТх в сыворотке и моче), гликемию и сывороточные уровни липидов и липопротеидов. Флувастатин в комбинации с витамином С не оказывал влияния на маркеры костеобразования. Выявлено небольшое, но статистически значимое снижение параметров костной резорбции, однако их динамика не отличалась между двумя группами. Флувастатин или витамин С не оказывали существенного действия на остальные изученные показатели. При лечении флувастатином уровни общего холестерина и холестерина ЛНП снизились на 20 и 30% соответственно. Авторы заключают, что флувастатин в терапевтических дозах не влияет на параметры ремоделирования костной ткани.

В 12-месячном исследовании McClung и соавт. [12] оценивались показатели МПКТ у 485 женщин постменопаузального периода на фоне приема препарата аторвастатин (АТ) в различных дозировках (10, 20, 40 и 80 мг). Контрольную группу (плацебо) составили 119 пациенток. Исследователи сравнивали динамику МПКТ в поясничных позвонках, по общему показателю бедра, объемную МПКТ, измеренную количественной компьютерной томографией. Изучали влияние АТ на биохимические маркеры костного метаболизма (N- и С-телопептиды, дезоксипиридинолин – показатели резорбции и остеокальцин, костную щелочную фосфатазу, N-пропептид проколлагена I типа – маркеры костеобразования). Анализ результатов не выявил достоверных изменений МПКТ на терапии АТ в различных дозировках и различий с эффектом плацебо. Также не обнаружено достоверной динамики с базальными данными и с группой плацебо в костных маркерах. На дозе 80 мг отмечено значимое снижение общего холестерина на 38% и липопротеидов низкой плотности на 54%. По результатам исследования следует вывод, что АТ в различных дозировках не оказывает значимого эффекта в снижении риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе.

Таким образом, к настоящему времени не сложилось единого мнения о влиянии статинов на показатели костного метаболизма, МПКТ и переломы, а также о возможности применения их для профилактики ОП. Несмотря на противоречивые результаты последних исследований, взаимосвязь риска переломов и статинов остается чрезвычайно важной ввиду широкого использования статинов и большой распространенности остеопороза. Единственный путь, которым данная клиническая проблема может быть разрешена, это большие контролируемые рандомизированные длительные (не менее 3-х лет) проспективные исследования, которые смогут ответить не вопрос о значимости выявленных связей между ингибиторами ГМГ-коА и риском переломов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии // РМЖ. 2003. № 23 (195). Т. 11. С. 1273–1276.
2. Скрипникова И.А. Взаимосвязь генерализованного остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом у женщин постменопаузального периода // Остеопороз и остеопатии. 2001. № 3, С. 27–33.
3. Шварц Г.Я. Современное состояние лекарственной терапии атеросклероза // Хим. фарм. журн. 1990. № 8. С. 13–22.
4. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 368 с.
5. Шварц Г.Я. Статины и формирование кости // Остеопороз и остеопатии. 2003. № 3. С. 17–20.
6. Bjarnason N.H., Riis B.J., Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling // Osteoporos Int. 2001. V. 12(5). P. 380–384.

7. Chan K.A., Andrade S.E., Boles M. et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women // Lancet. 2000. V. 355. P. 2185–2188.

8. Chan M.H., Mak T.W., Chiu R.W. et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. // J. Clin Endocrinol Metab. 2001. Sep. V. 86(9). P. 4556–9.

9. Garrett I.R., Gutierrez C., Mundy G.R. Statins and bone formation // Curr.Pharm. Design. 2001. V. 7. P. 715–736.

10. LaCroix A.Z., Cauley J.A., Pettinger M. et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study // Ann Intern Med. 2003. Jul 15. V. 139(2). P. 97–104.

11. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GNP-binding proteins, including Ras // J. Bone Miner. Res. 1998. V. 13. P. 581–589.

12. McClung M., Kiel D., Lindsay R. et al. A 12-Month, dose-response study of atorvastatin effects on bone in postmenopausal women // JBMR – January, 2004. V. 19. Num. 1. P. 11–17.

13. Meier C.R., Schlienger R.G., Kraenzlin M.E. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures // JAMA. 2000. V. 283. P. 3205–3210.

14. Mostaza J.M., De la Piedra C., Curiel M.D. et al. Pravastatin therapy increases procollagen I N-terminal propeptide (PINP), a marker of bone formation in post-menopausal women // Clin Chim Acta. 2001. Jun. V. 308(1-2). P. 133–137.

15. Mundy G., Garrett R., Harris S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins // Science. 1999. Vol. 286. P. 1946–1949.

16. Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J. et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study // Arch Intern Med. 2002. Mar. 11. V. 162(5). P. 537–540.

17. Poli A., Bruschi F., Cesana B. et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women // Obstet Gynecol. 2003. Nov. V. 102(5 Pt 1). P. 922–926.

18. Rejnmark L., Buus N.H., Vestergaard P. et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women // JBMR. May 2004. V. 19, Num. 5. P. 737–744.

19. Rejnmark L., Buus N.H., Vestergaard P. et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study // Eur J Clin Invest. 2002. Aug. V. 32(8). P. 581–9.

20. Reid I.R., Hague W., Emberson J. et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease // Lancet. 2001. Feb. 17. V. 357(9255). P. 509–512.

21. Stein E.A., Farnier M., Waldstreicher J. et al. Simvastatin Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001. Apr. V. 11(2). P. 84–87.

22. Van Beek E., Lowik C., Van der Pluijm G., Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. P. 722–729.

23. Van Beek E., Pieterman E., Cohen L. et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999. V. 264. P. 108–111.

24. Van Staa T.P., Wegman S., de Vries et al. Use of statins and risk of fractures // JAMA. 2001. V. 285. P. 1850–1855.

25. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients // JAMA. 2000. V. 283. P. 3211–3216.

26. Whitfield J.F. Statins: new drugs for treating osteoporosis? // Expert Opin Investig Drugs. 2001. Mar. V. 10(3). P. 409–15. Review.