

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ В СРАВНЕНИИ С КАЛЬЦИЕМ И ВИТАМИНОМ D НА ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ (МПК) У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПЕНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Н.С. КРЫЖОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, И.П. ЕРМАКОВА*, А.В. ИЛЬИН, Н.И. САЗОНОВА, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

* ГУ Институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва

Проведено открытое сравнительное исследование по оценке эффекта 20 мг правастатина (П), 40 мг лескола (Л) в сравнении Кальцием Д3 Никомед Форте (1000 кальция и 800 МЕ холекальциферола - СаХ), на параметры костного метаболизма, минеральной плотности костной ткани и липидного обмена. Было обследовано 80 женщин с остеопенией в возрасте от 60 до 80 лет, которые были разделены на три группы: 30 пациенток принимали 12 мес. СаХ, 30 в тот же период – П, а 20 в течение 6 мес. – Л. Продemonстрировано сходное действие всех препаратов на МПКТ поясничных позвонков (сохранение базальной МПКТ). СаХ и Л также предотвращали потери МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости, а пациенты, получавшие П, продолжали терять массу кости (на 1,3-1,5%).. Выявлено антирезорбтивное действие СаХ (снижение СТх на 27,2 % и ОК – на 14,1 %), отсутствие эффекта П на показатели костного метаболизма и разнонаправленное влияние Л: подавление резорбции костной ткани (снижение СТх на 14,1 %) и стимуляция костеобразования (повышение ОК на 25,5%). Наименее затратно в течение года было лечение СаХ, самым дорогостоящим – применение П. Для профилактики только ОП, с учетом данных нашего сравнительного исследования, наиболее оправдано применение СаХ. Однако при наличии дислипидемии, особенно П типа, в сочетании с остеопенией или достоверными факторами риска ОП, можно обсуждать целесообразность применения Л, который за 6 мес. терапии дал результаты, сопоставимые с применением СаХ в течение года.



В позднем периоде постменопаузы резко возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остеопороза (ОП). Церебральный и коронарный атеросклероз, а также ОП, длительно протекают бессимптомно, но значительно увеличивают риск преждевременной смерти. В настоящее время имеются возможности ранней диагностики этих заболеваний на доклинической стадии у лиц с факторами риска атеросклероза и ОП и проведения профилактического лечения для предупреждения клинических проявлений и осложнений. Частота заболеваемости ССЗ и ОП у женщин в постменопаузе примерно одинакова, эти заболевания ведут к инвалидизации пациентов либо к сокращению продолжительности жизни. Конечно, риск преждевременной смертности от ССЗ у женщин старше 50 лет выше (31%), чем при переломе шейки бедра вследствие ОП (2,8%), но последний сопоставим с риском смертности для женщин от рака молочных желез [13]. Накопленные знания по факторам риска обоих заболеваний показывают общность механизмов развития остеопороза и атеросклероза. К таким факторам относятся возраст, наследственность, низкая физическая активность, курение, ранняя менопауза, дефицит половых гормонов.

Согласно ряду проведенных исследований и обзоров литературы [2, 3, 5] можно предположить, что дефицит кальция и витамина D является общим механизмом развития остеопороза и сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом. В эпидемиологических исследованиях была показана связь между низкой костной массой и риском смертности от ССЗ в пожилом возрасте [5, 24].

Недавно были опубликованы результаты экспериментальных и клинических исследований, показавших влияние статинов на костное ремоделирование, в частности, на формирование костной ткани [15, 23].

Как известно, статины являются эффективными препаратами, снижающими уровень липидов в крови и риск возникновения или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследования показывают, что статины активируют продукцию морфогенетического белка-2, что способствует увеличению дифференциации остеобластов и ускорению костеобразования, однако эти работы немногочисленны, являются поисковыми [7, 15, 23]. Клинические исследования по профилактике остеопороза статинами малочисленны, противоречивы [17, 20, 26–29] и практически пока не встречаются в отечественной литературе, что делает актуальным выполнение представленной работы. Также известно, что препараты кальция и витамина D в настоящее время являются приоритетными препаратами для профилактики постменопаузального ОП, как с позиций доказательной медицины, так и фармакоэкономической эффективности [1, 8, 10]. Поэтому, с нашей точки зрения, было целесообразно провести сравнительное исследование эффективности статинов с препаратами кальция и витамином D.

Целью настоящей работы является сравнительная оценка влияния статинов — липостата (правастатина), флувастатина (лескола) и 1000 мг кальция + 800 МЕ холекальциферола (2 таблетки Кальций-Д₃ Никомед Форте) на МПК, показатели резорбции и костеобразования, липидного обмена, при их применении в течение 6–12 мес. у женщин с остеопенией в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное исследование по оценке эффекта правастатина (П), лескола (Л) в сравнении с кальцием и холекальциферолом (СаХ) на параметры костного метаболизма, минеральной плотности костной ткани и липидного обмена. Было обследовано 80 женщин с остеопенией в возрасте от 60 до 80 лет. В ходе исследования были сформированы 3 группы пациенток: 1 группа — 30 женщин, которым на 12 мес. была назначена терапия 1000 мг кальция и 800 МЕ холекальциферола в виде 2 таблеток Кальций-Д₃ Никомед Форте (СаХ) в день, 2 группа — 30 женщин получали 12 мес. липостат (П) 20 мг 1 раз в день на ночь, 3 группа — 20 женщин принимали флувастатин (Л) в течение 6 мес. 40 мг 1 раз в день на ночь. По этическим соображениям в группы 2 и 3 включили пациенток с исходно повышенным уровнем холестерина.

Критерии включения: женщины 60—80 лет без ожирения (ИМТ < 35 кг/м²) с остеопенией по Т-критерию от -1,5 до -2,5 в проксимальных отделах бедра или в позвонках, длительность постменопаузы — не менее 10 лет.

Критерии исключения: ИМТ > 35 кг/м², наличие остеопороза (снижение минеральной плотности костной ткани в позвонках или бедренной кости более чем на 2,5 SD по Т-критерию), компрессионных переломов тел позвонков или переломов бедренной кости; наличие заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани, онкологической патологии в ближайшие 10 лет; прием антиостеопоротических препаратов в ближайшие 6 месяцев, или лекарств, ятрогенных в отношении развития остеопороза (за исключением тироксина в дозе до 100 мкг).

Для диагностики остеопении исследовали МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренной кости. Измерения проводили на аппарате Prodigy фирмы Lunar и оценивали данные L₁—L₄ и проксимального отдела бедренной кости (шейка бедра — Neck, большой вертел — Trochanter, треугольник Варда — Ward, общий показатель МПК проксимального отдела бедренной кости — Total hip). Результаты оценивались как в абсолютных значениях г/см², так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). МПК измеряли до начала лечения и через 6 (для 3 группы) и 12 месяцев (для 1 и 2 групп).

Для оценки костного метаболизма в сыворотке крови исследовали остеокальцин (ОК) — показатель костеобразования и С-телопептид (Бета-кросслапы, БКЛ) — показатель костной резорбции, которые исследовали хемилюминесцентным методом на аппарате Elecsys фирмы «F. Hoffman-La Roche» исходно, через 3 или 6 месяцев.

Исследование липидов — общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), а также ионизированного и общего кальция, щелочной фосфатазы, фосфора, креатинина, АСТ, АЛТ, ГГТ проводили на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием реактивов фирмы «F. Hoffman — La Roche» исходно, через

3, 6 и 12 мес. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле:

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Microsoft Excel. Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения использовались как качественный способ оценки (построение гистограмм распределения признака), так и количественные способы проверки статистических гипотез о виде распределения признака (критерии Лиллиефорса и Шапиро — Уилка). В случае, когда критерии Лиллиефорса и Шапиро — Уилка давали противоположные результаты, предпочтение отдавалось результатам теста Шапиро — Уилка как наиболее надежного. Центральные тенденции и рассеяние количественного признака в случае соответствия его вида распределения закону нормального распределения представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение признака в выборке, а m — его среднеквадратическое отклонение. Для оценки различий средних значений количественного признака в группе до и после лечения использовался t-критерий Стьюдента для связанных выборок (зависимых групп) с определением уровня статистической значимости указанных различий p . При этом принято, что статистически значимый уровень различий $p_0 < 0,05$.

Таблица 1
Основные антропометрические и демографические характеристики исследуемых групп

Показатель	Группы (M±m)			p<0,05
	Правастатин 2	Кальций-Д ₃ Никомед Форте 1	Лескол 3	
Возраст, годы	65,9±0,8	66,8±1,2	67,6±1,4	
Масса тела, кг	68,0±1,7	65,5±2,0	67,2±2,4	
Рост, см	157,8±1,0	159,3±1,5	159,8±1,3	
ИМТ, кг/м ²	28,2±0,9	25,8±0,8	26,4±1,0	*
Возраст начала МП, годы	49,4±0,8	48,3±0,7	48,9±0,7	
Длительность МП, годы	15,9±1,3	18,6±1,2	18,7±1,8	

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, МП — менопауза,

* — достоверность различий между группами 1 и 2,

** — достоверность различий между группами 1 и 3,

*** — достоверность различий между группами 2 и 3.

Таблица 2
Исходные показатели МПК исследуемых групп

Показатель	Группы (M±s)			p<0,05
	Правастатин 2	Кальций-Д ₃ Никомед Форте 1	Лескол 3	
L ₁ —L ₄ (г/см ²)	0,97±0,016	0,96±0,02	1,00±0,02	
T (±SD)	-1,94±0,14	-1,83±0,15	-1,63±0,13	
Neck(г/см ²)	0,78±0,014	0,79±0,015	0,79±0,02	
T (±SD)	-1,52±0,12	-1,57±0,12	-1,68±0,10	
Ward(г/см ²)	0,62±0,013	0,59±0,018	0,59±0,02	
T	-2,26±0,099	-2,41±0,13	-2,39±0,16	
Th-Th(г/см ²)	0,70±0,018	0,69±0,014	0,67±0,02	
T (±SD)	-0,80±0,16	-0,86±0,14	-1,03±0,19	
Total hip (г/см ²)	0,89±0,017	0,86±0,016	0,85±0,02	
T (±SD)	-1,01±0,14	-1,10±0,13	-1,25±0,20	

Таблица 3

Исходные показатели липидного, кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и функции печени и почек у лиц, исследуемых групп (М±m)

Показатели	2 группа	1 группа	3 группа	p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,94±0,17	1,13±0,15	1,59±0,17	*, **
ОХ, ммоль/л	7,15±0,15	5,94±0,19	6,94±0,29	*, **
ЛПВП, ммоль/л	1,63±0,08	1,83±0,13	1,95±0,21	
ЛПНП, ммоль/л	5,0±0,14	3,51±0,21	4,45±0,27	*, **
ИА	3,62±0,22	2,4±0,175	2,94±0,34	*
Са, ммоль/л	2,42±0,03	2,41±0,03	2,45±0,04	
Ион. Са, ммоль/л	1,17±0,015	1,17±0,014	1,16±0,02	
Р, ммоль/л	1,15±0,03	1,16±0,03	1,21±0,04	
ЩФ, U/L	193,6±8,6	193,4±11,7	208,8±13,3	
АСТ, U/L	22,3±1,1	21,5±1,3	21,1±1,2	
АЛТ, U/L	21,3±2,5	17,1±1,4	17,9±1,7	
ГГТ, U/L	56,1±13,2	30,7±7,8	35,4±10,6	
КР, ммоль/л	71,2±2,5	74,9±3,5	71,6±3,4	
БКЛ, нг/мл	0,416±0,05	0,527±0,069	0,513±0,037	
ОК, нг/мл	26,3±2,1	29,4±2,8	35,1±2,0	***

Примечания: ИА – индекс атерогенности, Са – общий кальций крови, Ион. Са – ионизированный кальций, Р – фосфор, ЩФ – активность общей щелочной фосфатазы, КР – креатинин сыворотки крови, БКЛ – Бета-кросслапы, ОК – остеокальцин, * – достоверность различий между группами 1 и 2 (СаХ и П), ** – достоверность различий между группами 1 и 3 (СаХ и Л), *** – достоверность различий между группами 2 и 3 (П и Л).

Таблица 4

Динамика МПК в % на фоне приема Кальция-Д₃ Никомед Форте (СаХ), Липостата (П) 20 мг и Флувастатина (Л) 40 мг

Показатель	Группы (М±SD)		
	Правастатин (12 мес., n=28)	Кальций-Д ₃ Никомед Форте (12 мес., n=27)	Лескол (6 мес., n=20)
L ₁ —L ₄ , % p	0,93±0,91 <0,05	0,99±0,90 <0,05	0,86±0,95 =0,05
Neck, % p	-0,99±1,82 NS	-0,43±0,86 NS	-0,90±0,71 <0,01
Ward, % p	-3,74±0,98 <0,001	-0,49±1,52 NS	1,15±1,61 NS
Trochanter, % p	-2,36±1,32 <0,001	0,66±1,26 NS	1,48±1,46 0,05
Total hip, % p	-1,41±0,55 <0,001	0,58±0,74 =0,05	0,75±0,85 =0,05

Примечания: NS — недостоверно, p — достоверность различий между исходными данными и на фоне терапии.

Таблица 5

Динамика БКЛ и ОК во время лечения СаХ (1 группа), П (2 группа) и Л (3 группа)

Препарат	Период лечения (мес.)	БКЛ	ОК
Кальций-Д ₃ Никомед Форте СаХ	0 3 Δ, %	0,505±0,075 0,367±0,06 -27,2%, p<0,05	29,7±2,59 25,5±2,08 -14,1%, p<0,054
Правастатин П	0 3 Δ, %	0,424±0,047 0,407±0,059 -4,1%, NS	26,8±2,06 26,2±1,75 -2,26,5%, NS
Лескол Л	0 6 Δ, %	0,545±0,186 0,473±0,216 -14,8%, p=0,007	31,0±2,206 38,9±2,28 +25,5%, p<0,001

Таблица 6

Динамика уровня липидов и других биохимических показателей на препарате СаХ (Кальций-Д₃ Никомед Форте) за 6 месяцев терапии

Показатель	Период исследования		% изменений по среднестатистическому значению М за 6 мес.
	0 мес.	6 мес.	
ТГ, ммоль/л	1,13±0,16	1,43±0,23	+26,5%
ОХ, ммоль/л	5,94±0,19	6,05±0,24	+1,85%
ЛПВП, ммоль/л	1,83±0,13	1,9±0,135	+3,8%
ЛПНП, ммоль/л	3,51±0,21	3,77±0,15	+7,4%
ИА	2,4±0,17	2,35±0,2	-2,1%
Са, ммоль/л	2,41±0,03	2,44±0,05	+1,2%
Ион. Са, ммоль/л	1,17±0,014	1,24±0,015	+6% **
Р, ммоль/л	1,16±0,03	1,15±0,02	-0,9%
ЩФ, U/L	193,4±11,6	216,2±13,2	+11,8%
АСТ, U/L	21,5±1,3	23,2±1,3	+7,9%
АЛТ, U/L	17,1±1,4	17,1±1,3	0%
ГГТ, U/L	30,7±7,8	27,7±7,2	-9,8%
КР, ммоль/л	74,9±3,5	74,0±3,9	-1,2%

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 представлены исходные демографические, клинические характеристики и денситометрические показатели (по Т-критерию) обследованных пациенток.

Из представленной табл. 2 видно, что МПК в исследуемых группах не отличалась во всех измеренных областях между группами. У всех пациенток диагностирована остеопения как в позвонках, так и в проксимальных отделах бедренной кости.

В табл. 3 представлены базальные биохимические показатели липидного, кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма у пациенток с остеопенией, получавших СаХ (1), П (2), и Л (3).

Таблица 7
Динамика уровня липидов и других биохимических показателей на препарате Правастатин (липостат) за 6 месяцев терапии

Показатель	Период исследования		% изменений по среднестатистическому значению М за 6 мес.
	0 мес.	6 мес.	
ТГ, ммоль/л	1,94±0,17	1,64±0,14	-16,5%
ОХ, ммоль/л	7,15±0,15	5,89±0,2	-17,6% ***
ЛПВП, ммоль/л	1,63±0,08	1,88±0,1	+15,3% *
ЛПНП, ммоль/л	5,01±0,14	3,58±0,16	-28,5% ***
ИА	3,63±0,22	2,34±0,16	-35,5% ***
Са, ммоль/л	2,42±0,03	2,43±0,03	+0,4%
Ион. Са, ммоль/л	1,17±0,015	1,20±0,013	+2,5%
Р, ммоль/л	1,15±0,03	1,15±0,04	0%
ЩФ, U/L	193,6±8,6	228,9±11,6	+18,6%
АСТ, U/L	22,3±1,03	24,9±1,5	+11,6%
АЛТ, U/L	21,3±2,5	20,7±2,6	-5,8%
ГГТ, U/L	56,1±13,2	42,17±8,7	-24,8%
КР, ммоль/л	71,2±2,5	68,1±3,2	-4,4%

Таблица 8
Динамика уровня липидов и других биохимических показателей на препарате Лескол (флувастатин) за 6 месяцев терапии

Показатель	Период исследования		% изменений по среднестатистическому значению М за 6 мес. и достоверность различий
	0 мес.	6 мес.	
ТГ, ммоль/л	1,59±0,17	1,31±0,12	-17,6%
ОХ, ммоль/л	6,94±0,29	5,78±0,26	-16,7% **
ЛПВП, ммоль/л	1,95±0,21	2,0±0,3	2,7%
ЛПНП, ммоль/л	4,45±0,27	3,35±0,19	-24,7% **
ИА	2,94±0,34	2,26±0,32	-23,1%
Са, ммоль/л	2,45±0,04	2,42±0,03	-1,2%
Ион. Са, ммоль/л	1,16±0,02	1,13±0,01	-2,4%
Р, ммоль/л	1,21±0,04	1,20±0,04	-0,7%
ЩФ, U/L	208,8±13,3	240,8±39,4	15,3%
АСТ, U/L	21,1±1,2	27,8±6,4	31,7%
АЛТ, U/L	17,9±1,7	31,5±12,8	76,4%
ГГТ, U/L	35,4±10,6	74,5±39,3	115,9%
КР, ммоль/л	71,6±3,4	70,1±2,7	-2,1%

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

При анализе исследуемых биохимических показателей обнаружено, что у пациентов 2 и 3 групп достоверно выше показатели липидов, за исключением ЛПВП, и ИА, чем у пациентов, получавших препарат Са и витамина D. Это объясняется тем, что по этическим соображениям статины назначали только тем пациентам, у которых исходно выявляли повышенные значения общего холестерина. Причины статис-

тически значимых различий в уровне ОК между 2 и 3 группами не ясны, так как эти группы не различались по возрасту, МПК, длительности менопаузы, но ИМТ в группе П оказался выше, чем в группе Л. Необходимо отметить, что все индивидуальные значения ОК в обеих группах были в пределах нормальных значений.

Влияние исследуемых препаратов на МПК

В табл. 4 представлена динамика МПК в % от абсолютных величин за 12 мес. для пациентов, получавших СаХ и П, и за 6 мес. — для пациентов получавших Л.

Анализ динамики МПК показал, что в поясничных позвонках во всех 3 группах наблюдался незначительный, но достоверный прирост МПК, который может рассматриваться как сохранение исходной массы кости в позвоночнике. Как известно, прием кальция и витамина D в таких дозах, которые использовали и в нашем исследовании, предотвращает дальнейшие потери массы кости и сохраняет исходную МПК [11, 12, 14]. Что касается влияния статинов на МПК, в частности в губчатой ткани, то данные клинических исследований немногочисленны и противоречивы [17, 20, 26, 28].

Динамика МПК в различных регионах бедренной кости выявила следующие закономерности (табл. 4). В шейке бедра наблюдалась незначительная отрицательная динамика у пациентов, принимавших СаХ и П, и статистически значимая отрицательная динамика МПК у лиц, получавших Л. Однако все колебания МПК происходили в пределах 1%. В области Варда, большом вертеле и по общему показателю проксимального бедра отмечено более выраженное снижение МПК за 12 мес. у пациентов в группе П (от -1,41% до -3,74%). У пациенток, принимавших Кальций-Д₃ Никомед Форте, сохранялась практически исходная МПК во всех вышеперечисленных отделах бедренной кости (от -0,49 до +0,66%), что согласуется с нашими ранее опубликованными данными по приему Кальция-Д₃ Никомед [4]. В цитируемом исследовании отмечено сохранение МПК на уровне базальных данных через 12 мес. лечения, в то время как в контрольной группе постменопаузальных женщин с остеопенией наблюдалось снижение МПК в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости на 1,3—1,5% (различия в динамике МПК основной и контрольной групп были статистически значимы). При сравнении результатов применения 1000 мг Са и 400 МЕ холекальциферола (2 таблетки Кальция-Д₃ Никомед) с 1000 мг Са и 800 МЕ холекальциферола (2 таблетки Кальция-Д₃ Никомед Форте) во втором случае несколько больше был прирост МПК в поясничных позвонках (0,645% против 0,99%).

Влияние П и Л на МПК проксимальных отделов бедренной кости оказалось различным. Так, у пациентов, получавших 12 мес. П, выявлялась отчетливая отрицательная динамика в треугольнике Варда, большом вертеле и по общему показателю бедра, аналогичная костным потерям в контрольной группе в ранее проведенном нами исследовании [4]. В группе Л, наоборот, наблюдался за 6 мес. лечения прирост МПК в треу-

гольнике Варда +1,15%, в большом вертеле +1,48%, по общему показателю бедра +0,75%. Статистическая значимость различий в динамике МПК на Л и П в указанных выше отделах достигала $p < 0,001$.

Отсутствие положительного влияния П на МПК может иметь теоретическое обоснование. В экспериментальных работах на культуре костной ткани черепа новорожденных мышей [15] 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, П не проникает в клетки кости, а только в гепатоциты. Для подтверждения данной гипотезы можно привести результаты ретроспективного исследования по влиянию П на костную ткань и частоту переломов [27]. В исследование были включены 1532 женщины (медиана возраста 62 года) с ишемической болезнью сердца, которые получали правастатин 40 мг/сут. или плацебо в течение в среднем 6,0 лет. Различий в частоте переломов между группами не выявлено.

При сравнении динамики МПК на СаХ и П во всех регионах проксимального отдела бедренной кости, кроме шейки бедра, наблюдалась достоверная отрицательная динамика у пациентов в группе П ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами, получавшими СаХ.

При сравнении динамики МПК в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости 1 и 3 групп достоверных различий не выявлено, за исключением области Варда, где в группе Л наблюдался статистически значимый прирост МПК. Необходимо учитывать, что СаХ пациенты принимали 12 мес, а Л — только 6 мес.

Таким образом, при анализе влияния на МПК СаХ, П и Л наблюдалось сходное их влияние на МПК поясничных позвонков. СаХ и Л также предотвращали потери МПК в проксимальных отделах бедренной кости, а пациенты, получавшие П, продолжали терять массу кости.

Влияние исследуемых препаратов на показатели костного метаболизма

Изменения уровней ОК и БКЛ в процессе лечения статинами и СаХ представлены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, на фоне приема СаХ отмечено статистически значимое (на 27,2%) снижение костной резорбции, определяемое по уровню БКЛ. Одновременно выявлено и снижение ОК, но почти в два раза менее выраженное, чем снижение БКЛ (на 14,1%). Все это свидетельствует о том, что СаХ подавляет костный обмен, но в большей степени резорбцию, подобно большинству антирезорбтивных препаратов. Известно, что кальций оказывает слабое костерезорбтивное действие [25.], а витамин D как стимулирует костеобразование за счет усиления продукции факторов роста, способствует минерализации костной ткани, так и опосредованно, подавляя секрецию паратгормона, способствует снижению костной резорбции [6, 19]. Результирующим действием примененного нами комбинированного препарата

Кальций-Д₃ Никомед Форте оказалось снижение костной резорбции. С другой стороны, в многочисленных клинических многоцентровых исследованиях, где Са и витамин D применялись и в основной группе вместе с исследуемыми препаратами и в группе плацебо, существенного влияния препаратов, подобных СаХ, на биохимические маркеры костного метаболизма не наблюдалось [16, 21]. На фоне приема П не наблюдалось достоверной динамики со стороны биохимических маркеров костного обмена (табл. 5), что согласуется с его весьма слабым действием на МПК. Экспериментальные работы показывают, что статины активируют продукцию морфогенетического белка-2, что увеличивает дифференциацию остеобластов и усиливает костеобразование [7, 23]. С другой стороны, было показано, что препарат группы статинов (мевастатин) вызывает, как и аминобисфосфонаты, усиление апоптоза остеокластов и тормозит костную резорбцию [18, 30]. В работе Mostaza и соавт. [22] было изучено влияние правастатина в дозе 20 мг в течение 16 недель на биохимические маркеры костного обмена. До и после лечения в сыворотке определяли уровни аминотерминального пептида проколлагена I типа (PINP) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ) — маркеры костеобразования — и карбокситерминальный телопептид коллагена I типа — CT_x — маркер костной резорбции. Уровень PINP достоверно увеличился ($p = 0,03$), в то время как активность КЩФ и уровень CT_x не изменились. Таким образом, по результатам цитируемой работы лечение правастатином вызывало увеличение уровня PINP, но не влияло на динамику резорбции костной ткани.

Наиболее интересные результаты получены при анализе влияния Л на БКЛ и ОК. Терапия Л в дозе 40 мг в течение 6 мес. (табл. 5) способствовала достоверному снижению на 14,8% БКЛ и повышению уровня ОК на 25,5%, при этом за 6 мес. терапии наблюдался прирост МПК в ответ на применение этого статина. Наши данные свидетельствуют, что Л, подобно мевастатину и аминобисфосфонатам, снижает костную резорбцию [18, 30], но в большей степени, возможно, стимулирует костеобразование, как это было получено в ряде исследований [7, 23]. В исследовании Bjarnason и соавт. [9] оценивали метаболические эффекты флувастатина (Л) в сравнении с витамином С у 68 женщин с постменопаузальным остеопорозом и легкой гиперхолестеринемией в течение 12 недель. Измеряли биохимические показатели костеобразования (ОК и общая активность щелочной фосфатазы) и резорбции костной ткани (CT_x 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. Сделано заключение, что флувастатин в терапевтических дозах не влияет на параметры ремоделирования костной

ткани. Авторы применяли Л в тех же дозах, что и в нашей работе, но еще более короткий период — 12 недель — и соответственно не оценивали его действие на МПК.

Что касается других статинов, данные по их влиянию на костные маркеры также противоречивы. 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 КЩФ и $СТ_x$. Симвастатин в дозе 40—80 мг/сут. вызывал достоверное снижение ($p < 0,05$) активности КЩФ как у мужчин (на 4,1—5,4%), так и 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 $СТ_x$ несколько снизился; этот эффект также зависел от дозы. Применение аторвастатина привело к небольшому и недостоверному повышению уровня $СТ_x$. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что симвастатин, в отличие от аторвастатина, вызывал снижение костной щелочной фосфатазы и $СТ_x$. Это указывает на замедление костного метаболизма под влиянием симвастатина, что характерно для бисфосфонатов [29]. В 12-месячном исследовании McClung и соавт. [20] также не выявлено статистически значимого влияния аторвастатина в дозах 10, 20, 40 и 80 мг на N- и C-телопептиды, дезоксипиридинолин, ОК, КЩФ и PINP.

Таким образом, в нашем исследовании выявлены антирезорбтивное действие СаХ, отсутствие эффекта на показатели костного метаболизма П и разнонаправленное влияние Л: подавляющее резорбцию костной ткани и стимулирующее костеобразование.

Влияние исследуемых препаратов на уровень липидов и биохимические параметры безопасности лечения

При оценке динамики показателей липидного обмена (табл. 6—8) наблюдались выраженные изменения на фоне приема П и Л, и отсутствие статистически значимых изменений в группе пациенток, получавших СаХ. Более существенное липидоснижающее действие оказывал П: достоверно снижал ОХ (на 17,6%), ЛПНП (на 28,5%), ИА (на 35,5%) и, что особенно важно, увеличивал ЛПВП на 15,3%; уменьшение уровня ТГ не достигало статистической значимости. Л снижал ОХ (на 16,7%) и ЛПНП (24,5%) и не оказывал достоверного влияния на ТГ, ЛПВП и ИА.

Нам представлялось также важным оценить влияние исследуемых препаратов, учитывая их длительное применение, на показатели функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) и почек (креатинина), кальция (Са), фосфора (Р) и общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Как видно из табл. 6, у пациенток, получавших СаХ, наблюдалось только достоверное повышение ионизированного Са на 6% при отсутствии динамики содер-

жания общего Са в крови в процессе лечения. Колебания уровня ионизированного Са в крови находились в пределах нормальных значений. Это подтверждает безопасность длительного применения 1000 мг Са и 800 МЕ витамина D для профилактики остеопороза, и возможность назначения Кальция-Д₃ Никомед Форте без динамического контроля уровня Са, креатинина в крови, с определением только исходных их значений.

Известно, что статины при их длительном применении могут приводить к нарушению функции печени. Как следует из табл. 7 и 8, статистически значимых изменений уровней АСТ, АЛТ, ГГТ и ОЩФ при лечении П и Л не наблюдалось. Тем не менее, на фоне применения Л отмечена явная тенденция к повышению АЛТ и ГГТ, в то время как на терапии П эти показатели практически не менялись, и даже наблюдалось недостоверное снижение уровня ГГТ на 24,8%.

Из 80 пациенток, получавших терапию, закончили исследование 75: 3 пациентки не закончили исследование из-за побочных эффектов, 2 отказалась без объективной причины. Побочные эффекты, явившиеся причиной отмены препаратов, были следующие: у пациентки, получавшей П, наблюдалась тошнота, отмена препарата через 2 мес., у 2 пациенток, принимавших СаХ, — упорные запоры, отмена препарата через 3 и 4 мес. соответственно.

Фармакоэкономические аспекты применения исследуемых препаратов.

Используя распространенный в Москве для поиска лекарств в аптеках сайт www.medlux.ru, мы вычислили среднюю стоимость примененных нами препаратов. Оказалось, что для СаХ стоимость терапии в течение года составила 2 130 руб., для П в дозе 20 мг — 14 200 руб., для Л в дозе 40 мг — 7 825 руб. По результатам многочисленных исследований по профилактике ОП с точки зрения соотношения Стоимость/Эффективность приоритетным является назначение препаратов кальция в сочетании с витамином D [1, 8, 10]. Конечно, для профилактики только ОП, с учетом данных нашего сравнительного исследования, наиболее оправдано применение СаХ. Однако при наличии дислипидемии, особенно II типа, в сочетании с остеопенией или достоверными факторами риска ОП можно обсуждать целесообразность применения Л, который за 6 мес. терапии дал результаты, сопоставимые с применением СаХ в течение года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование у женщин в постменопаузе с остеопенией по оценке влияния статинов (П и Л) в сравнении с карбонатом кальция и витамином D (СаХ) на МПК и биохимические маркеры костного обмена продемонстрировало сходное действие всех препаратов на МПК поясничных позвонков (сохранение исходной МПК). СаХ и Л также предотвращали потери МПК в проксимальных отделах бедренной кости, а пациенты, получавшие П, продолжали терять массу кости. Выявлены антирезорбтивное действие СаХ, отсутствие эффекта П на показатели костного метаболизма и разнонаправленное влияние Л: подавление резорбции костной ткани и стимуляция косте-

образования. Наименее затратно в течение года было лечение СаХ, самым дорогостоящим – применение П. Для профилактики только ОП, с учетом данных нашего сравнительного исследования, наиболее оправдано применение СаХ. Однако при наличии дислипидемии, особенно II типа, в сочетании с остеопенией или достоверными факторами риска ОП можно обсуждать целесообразность применения Л, который за 6 мес. терапии дал результаты, сопоставимые с применением СаХ в течение года.

SUMMARY

An open clinical trial evaluating effects of Pravastatin (P) 20 mg, Fluvastatin (F) 40 mg versus Calcium-D₃ Nycomed Forte (1000 mg calcium and 800 ME cholecalciferol - CaD₃) on bone metabolism, bone mineral density (BMD) and lipid metabolism have been conducted. We studied 80 osteopenic women from 60 to 80 years old, divided into three groups: 30 participants were treated by CaD₃ during 12 months, at the same time 30 ones applied P, and 20 women were treated by L for the 6 months. All of the remedies showed similar influence on the spine BMD (the basal BMD remained intact). CaD₃ and L were able to prevent proximal hip from BMD loss whereas patients treated P proceeded to lose bone mass (up to 1.3-1.5%). We have found that CaD₃ provides an antiresorptive action (CTx became 27.2% lower and OC -14.1%), that P doesn't touch bone metabolism indices and dual action of L: it suppress a bone resorption (CTx was 14,1% reduce) and show an invigorative action on bone formation (OK 25,5% raised). The CaD₃ treatment was the less expensive, and the highest cost had P course. Our comparative study reveals that CaD₃ is preferable in solitary osteoporosis prevention. However when osteopenia or validity OP risk factors coexist with dyslipidemia, type II particularly, use of L may be rational because of it's 6th month therapy had rather equal effect to one of year CaD₃ consumption.

ЛИТЕРАТУРА

- Лесняк Ю.Ф., Лесняк О.М. Анализ минимизации и эффективности затрат на профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина D // Росс. сем. врач. 2004. 1: 22–27.
- Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы (обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 3. С. 42–47.
- Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии // РМЖ. 2003. № 23 (195). Т. 11. С. 1273–1276.
- Рожинская Л.Я., Л.К. Дзеранова, Е.И. Марова, Н.И. Сазонова, Б.П. Мищенко, Г.С. Колесникова, Н.И. Сергеева. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. 2001. №1. С. 29–33.
- Скрипникова И.А. Взаимосвязь генерализованного остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом у женщин постменопаузального периода // Остеопороз и остеопатии. 2001. № 3. С. 27–33.
- Шварц Г.Я. Препараты витамина D // Лекарственные средства для лечения и профилактики остеопороза. М., Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2002 г.
- Шварц Г.Я. Статины и формирование кости. //Остеопороз и остеопатии. 2003. № 3. С. 17–20.
- American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice, 2003, vol. 9, No 6, p. 544–564.
- 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.
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ, 2002, 167 (10 suppl), pp. S1–S34.
- Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D. et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. // Br. Med. J. 1994. v.308, p. 1081–1082.
- Compston J.E. The role vitamin D and Calcium supplementation in the prevention of osteoporosis fractures in the elderly // Clin. Endocrinology. 1995. v. 43, p. 393–405.
- Cooper C. and Barret-Connor E. Epidemiology of osteoporosis. In: Osteoporosis '96. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis. Amsterdam, the Netherlands, 18–23 May, 1996. Eds S.E. Papapoulos, P. Lips., H.A.P. Pols, C.C. Johnston and P.D. Delmas. International Congress Series 1118, Excerpta Medica. Amsterdam, 1996. P. 75–79.
- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E.- Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years age or older. // N. Engl. Med. J., 1997. Vol. 337. P. 670–676.
- Garrett I.R., Gutierrez, Mundy G.R. Statins and bone formation // Curr. Pharm. Design. 2001. V. 7. P. 715–736.
- Greenspan S.L., Parker S.A., Ferguson L. et al.: Early changes in biochemical markers on bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. // J. Bone Mineral Research, 1998; Vol. 13: 143–1438.
- 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 – Vol.139(2). P. 97–104.
- 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. Vol. 13. P. 581–589
- Martin T.J. and Dempster D.W. Bone structure and cellular activity. In: Osteoporosis, edited by J.C. Stevenson and R. Lindsay. Chapman & Hall Medical, London, 1998, p. 1–28.
- 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. Vol. 19. Num. 1. P. 11–17.
- Morii H., Ohashi Y., Taketani Y., Fukunaga M., Nakamura T., Itabashi A., Sarkar S., Harper K.. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. Osteoporos Int. 2003 Oct;14(10):793–800.
- Mostaza J.M., De la Piedra C., Curiel M.D., Pena R., Lahoz C. 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.
- Mundy G., Garrett R., Harris S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. // Science. 1999. V.286. P. 1946–1949.
- New evidence connecting cardiovascular disease and osteoporosis. NIAMS NHLBI Working Group 1999. Bethesda, Meriland. www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshop/bnhrts.htm
- Nieves J.W., Komar L., Cosman F., Lindsay R. Benefit of calcium to antiresorptive therapy // Am. J. Clin. Nutr., 1998. Vol. 67, P. 18–24.
- Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study // Arch Intern Med. 2002 Mar 11 V. 162(5). P. 537–540.
- Reid I.R., Hague W., Emberson J. 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.
- Rejnmark L., Buus N.H., Vestergaard P. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. // JBMR. May 2004. Vol. 19. Num. 5, P. 737–744.
- Stein E.A., Farnier M., Waldstreicher J., Mercuri M. Simvastatin Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001 Apr — Vol. 11(2). P. 84–87.
- 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. V. 14. P. 722–729.