

## Изучение ассоциации антигипертензивной и липидснижающей терапии с костной массой в зависимости от факторов риска остеопороза

Собченко К. Е.<sup>1</sup>, Скрипникова И. А.<sup>1</sup>, Новиков В. Е.<sup>1</sup>, Попкова Т. В.<sup>2</sup>, Дыдыкина И. С.<sup>2</sup>, Смирнов А. В.<sup>2</sup>, Выгодин В. А.<sup>1</sup>, Насонов Е. Л.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; <sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой РАМН. Москва, Россия

**Цель.** Определить ассоциацию приема  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статинов с минеральной плотностью кости (МПК) в зависимости от факторов риска (ФР) остеопороза.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование были включены 1163 человек: мужчины (n=42) и женщины (n=1121) >40 лет, прошедшие денситометрическое обследование до назначения лечения по поводу остеопороза. В основную группу (ОГ) вошли 418 человек, принимающих  $\beta$ -АБ, ИАПФ, статины и их комбинацию не <6 мес. до проведения денситометрии, в контрольную (ГК) – 745 пациентов, не получающих лечение. Информация о ФР и приеме препаратов собиралась из амбулаторных карт и при помощи телефонных опросов. Измерение МПК проводилось методом рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника и на бедре.

**Результаты.** У пациентов, получающих антигипертензивную (АГТ) и липидснижающую терапию (ЛСТ), риск снижения костной массы (КМ) был меньше, чем в ГК (ОШ=1,695% ДИ 1,25–2,022, p<0,001), остеопороз развивался в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем у тех, кто не принимал препараты. Наиболее высокая МПК отмечалась у лиц, принимающих комбинированную терапию, включающую статины. Шансы снижения КМ в зависимости от таких факторов, как возраст, продолжительность постменопаузы, ранняя и хирургическая менопауза, низкая

масса тела, недостаточная физическая активность (НФА), предшествующие переломы, переломы у родственников, наличие ревматоидного артрита, прием глюкокортикоидов и злоупотребление алкоголем были одинаковы в ОГ и ГК. В логистическом регрессионном анализе эти факторы не оказывали эффекта на протективные свойства изучаемых препаратов в отношении МПК. Количество периферических переломов было выше в ОГ, чем в ГК – 36% vs 26%. Это связано с более старшим возрастом (62,5±8,52 vs 57,8±8,2), наличием НФА у половины пациентов и возможными побочными эффектами АГТ, приводящим к более частым падениям.

**Заключение.** Прием  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статинов ассоциируется с более высокой МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и на протяжении проксимального отдела бедра. За исключением возраста и продолжительности постменопаузы, ФР остеопороза не ослабляли и не усиливали эффект сердечно-сосудистых препаратов.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, минеральная плотность кости, остеопороз, остеопоротические переломы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 49-55

Поступила 05/08–2013

Принята к публикации 29/08–2013

### Association between antihypertensive and lipid-lowering therapy, bone mass, and osteoporosis risk factors

Sobchenko K. E.<sup>1</sup>, Skripnikova I. A.<sup>1</sup>, Novikov V. E.<sup>1</sup>, Popkova T. V.<sup>2</sup>, Dydykina I. S.<sup>2</sup>, Smirnov A. V.<sup>2</sup>, Vygodin V. A.<sup>1</sup>, Nasonov E. L.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Centre for Preventive Medicine; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the association between  $\beta$ -adrenoblocker ( $\beta$ -AB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), and statin therapy, bone mineral density (BMD), and osteoporosis risk factors (RFs).

**Material and methods.** This retrospective study (n=1163) included 42 men and 1121 women aged >40 years, who underwent densitometry before the start of the osteoporosis therapy. The main group (MG) included 418 people receiving  $\beta$ -AB, ACEI, statins, or their combination for at least 6 months before densitometry. The control group (CG) included 745 untreated patients. The data on RFs and pharmacological therapy came from ambulatory case histories and telephone surveys. BMD was measured by X-ray densitometry of lumbar spine and femur.

**Results.** In patients who received antihypertensive (AHT) and lipid-lowering therapy (LLT), the risk of bone mass (BM) reduction was lower than that in CG (odds ratio (OR) 1,6; 95% confidence interval 1,25–2,022; p<0,001); the osteoporosis incidence was 1,3 times lower; and all BMD measurements were significantly higher than in untreated patients. The highest BMD was observed in patients on combined therapy which included statins. The odds of BM reduction by such factors as age, postmenopause duration, early and surgical menopause, low body mass, low physical activity (LPA), previous fractures, fractures in relatives, rheumatoid arthritis, glucocorticoid therapy, and alcohol abuse, were similar in MG and CG. In logistic regression analyses, these factors were not associated with the protective effects

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (965) 337–31–85

e-mail: malezki@list.ru

[Собченко К. Е.<sup>1\*</sup> – аспирант отдела профилактики остеопороза, Скрипникова И. А.<sup>1</sup> – д. м.н., руководитель отдела, Новиков В. Е.<sup>1</sup> – к. м.н., н. с. отдела, Попкова Т. В.<sup>2</sup> – д. м.н., руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений, Дыдыкина И. С.<sup>2</sup> – к. м.н., н. с. лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов, Смирнов А. В.<sup>2</sup> – д. м.н., руководитель лаборатории лучевой диагностики, Выгодин В. А.<sup>1</sup> – с. н. с. лаборатории биостатистики, Насонов Е. Л.<sup>2</sup> – д. м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом сосудистой патологии ревматических заболеваний, директор, Бойцов С. А.<sup>1</sup> – д. м.н., профессор, директор].

of the medications on BMD. The number of peripheral fractures was higher in MG than in CG (36% vs. 26%). This was due to the fact that in the MG, patients were older (mean age  $62,5 \pm 8,52$  years, vs.  $57,8 \pm 8,2$  years in CG), more likely to report LPA (>50%), and potentially, more prone to adverse effects of AHT which could result in more frequent falls.

**Conclusion.** Treatment with  $\beta$ -AB, ACEI, and statins is associated with higher BMD of both lumbar spine and proximal femur. With the exception

of age and postmenopause duration, osteoporosis RFs did not influence the effects of cardiovascular treatment.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, bone mineral density, osteoporosis, osteoporotic fractures.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 49-55

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (ССЗ-АС), являются одними из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), и частота их значительно увеличивается с возрастом. ССЗ-АС не редко сочетаются с другими “возрастными” болезнями, среди которых рассматривается остеопороз [1, 2]. Было доказано, что осложнения остеопороза — переломы, как и ССЗ-АС, вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности среди населения [3–5]. В современных работах показана связь между развитием АС и снижением минеральной плотности кости (МПК), вне зависимости от возраста пациента. Большинство исследований в этой области выявили повышение риска остеопороза и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, что предполагает наличие общих механизмов патогенеза этих заболеваний [6, 7]. С другой стороны в дополнительном анализе исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) было определено, что пациенты с остеопорозом имеют высокий риск заболеваемости ССЗ-АС и смертности от них, который увеличивается пропорционально тяжести остеопороза [8].

В связи с широким распространением ССЗ-АС, лекарственные препараты (ЛП) для лечения гипертонической болезни (ГБ), гиперхолестеринемии (ГХС) и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущие позиции по частоте назначения как врачами кардиологами, так и врачами общей практики. Длительное применение  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статинов позволило лучше изучить их действие и выявить плейотропные эффекты, одним из которых является влияние на костный метаболизм. Так как ССЗ-АС и остеопороз требуют длительного приема ЛП, а зачастую их одновременного назначения, использование терапии, влияющей на оба заболевания, может способствовать улучшению приверженности лечению.

В ряде крупных исследований был отмечен позитивный эффект, оказываемый  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статинами на кости: повышение МПК, улучшение профиля маркеров костного обмена и снижение риска переломов. В то же время есть исследования, в которых не было отмечено влияния этих препаратов на МПК и даже было указано на увеличение количества переломов [9, 10]. Это, вероятно, свя-

зано с тем, что низкотравматичные переломы не рассматривались как первичные или вторичные конечные точки, а информация о них собиралась дополнительно; использовались препараты с внутриклассовыми различиями (например, селективные или неселективные  $\beta$ -АБ); не учитывались факторы риска (ФР) остеопороза, которые, возможно, могут влиять на выраженность плейотропных эффектов. Известно, что частота и уровни ФР остеопороза не одинаковы в различных популяциях. Имеются также различия в структуре используемых ЛП для лечения ССЗ. В связи с этим, представляется актуальным изучение связи широко используемых сердечно-сосудистых ЛП (ССЛП) с состоянием костной ткани у пациентов в России.

Целью исследования являлось определение связи лечения  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статинами с МПК. При выявлении такой связи, основной задачей было проследить ее зависимость от ФР остеопороза.

## Материал и методы

Ретроспективное исследование проведено на основании анализа денситометрических баз данных ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России и ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН. Были отобраны 1163 амбулаторные карты мужчин и женщин >40 лет на момент денситометрического обследования, проведенного до назначения лечения по поводу остеопороза. Критериями исключения являлись: прием антиостеопоротических препаратов и заместительной гормональной терапии, наличие заболеваний, влияющих на костный метаболизм: болезнь Педжета, остеомалация, хроническая почечная недостаточность (ХПН), злокачественные новообразования и т. д., использование препаратов, способствующих снижению костной массы и увеличению частоты падений (антипсихотические и противосудорожные средства).

Все пациенты были разделены на две группы (гр.): основную (ОГ) ( $n=418$ ), в которую вошли больные, регулярно получающие монотерапию  $\beta$ -АБ, ИАПФ, статинами или их комбинацию, и контрольную (ГК) ( $n=745$ ), которую составили пациенты, не принимавшие вышеперечисленные ССЛП, либо лечившиеся <6 мес. Пациенты ОГ были распределены в зависимости от типа принимаемой терапии:  $\beta$ -АБ принимали 112 пациентов, ИАПФ — 185, комбинацию  $\beta$ -АБ + ИАПФ — 87, а терапию, включающую  $\beta$ -АБ и/или ИАПФ + статины, получали 34 пациента. Регулярным лечением считался ежедневный прием препаратов не <6 мес. Вся информация по исследованию регистрировалась в индивидуальной карте пациента и включала антропометрические данные, ФР остеопороза, вид и длительность сердечно-сосудистой терапии, наличие перенесенных заболеваний. Учитывались клинические ФР остео-

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов

Показатель	ОГ (n=418), женщин-96%	ГК (n=745), женщин-97%	p
Возраст	62,5 ± 8,52	57,8 ± 8,2	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,6 ± 4,6	25,9 ± 4,5	<0,001
ИМТ <20 кг/м <sup>2</sup> (%)	2	5	<0,01
Длительность ПМ	14,5 ± 8,1	11,1 ± 7,4	<0,01
Ранняя или хирургическая менопауза (%)	20	21	нд
Переломы у родственников (%)	16	19	нд
Предшествующие переломы (%)	41	32	<0,001
Прием алкоголя (%)	9,6	11,4	нд
Курение в настоящее время (%)	10	9	нд
Курение ≥10 сигарет в день (%)	6,2	5,3	нд
НФА (%)	50	32	<0,001

пороза и переломов: низкая масса тела (МТ), предшествующие низкотравматичные переломы у пациента и у ближайших родственников, случившиеся при падении с высоты своего роста, наличие ранней или хирургической менопаузы, прием алкоголя, табакокурение, недостаточная физическая активность (НФА), наличие ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа (СД-1), тиреотоксикоза и прием глюкокортикоидов, количество падений за 2 года до проведения денситометрии. Дополнительные данные анамнеза уточнялись во время телефонного опроса.

Индекс МТ (ИМТ) рассчитывали как соотношение МТ (кг) /рост (м<sup>2</sup>). За низкую МТ принимали ИМТ <20 кг/м<sup>2</sup>. Регулярно курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в сут, либо бросивших курить <1 года назад. При этом много курящими считались пациенты, выкуривавшие ≥10 сигарет в сут. ФА отмечалась недостаточной, если пациент в течение рабочего дня сидел >5 ч, а активный досуг, в свободное время, составлял <10 ч в нед.

Измерение МПК проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на приборах, Hologic Delphi W и Hologic 4500A, USA в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). Значения МПК не требовали пересчета, т. к. в приборах используется одинаковая референсная база данных NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey). Состояние МПК оценивали по Т-критерию для лиц >50 лет, где значение ≤-2,5 SD соответствовало диагнозу остеопороза. Для пациентов <50 лет МПК оценивали по Z-критерию, значение которого ≤-2,0 SD, при наличии хотя бы одного ФР, расценивалось как остеопороз.

Наличие периферических переломов в анамнезе, устанавливали на основании опроса пациентов и/или при оценке рентгенограмм. Рентгенологическое исследование позвоночника выполняли в боковой проекции грудного и поясничного отделов Th4-L4 на рентгенодиагностической установке Legend CRF фирмы GE medical systems у 452 пациентов, жалующихся на боли в спине или снижение роста в течение жизни >4 см или в течение одного года >2 см. Перелом позвонка диагностировали на основании морфометрии при снижении высоты тела позвонка (спереди, сзади или посередине) на ≥20% [11]. Склонностью к повторяющимся падениям у пациента считали наличие ≥2 падений в год с высоты своего роста [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA.). Количественные показатели: антропометри-

ческие данные, длительность постменопаузы (ПМ), результаты денситометрии, представлены в виде средних величин (М) ± среднестатистическое отклонение (SD). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальный шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Риск снижения МПК у пациентов, принимающих ССЛП и не принимающих таковые, представлен как отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки вклада ФР остеопороза в снижение костной массы на фоне приема сердечно-сосудистой терапии и без, был применен пошаговый многомерный регрессионный анализ.

## Результаты

ОГ и ГК преимущественно составляли женщины. Пациенты использовали следующие препараты: метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол, моноприл, эналаприл, каптоприл, периндоприл, симвастатин, аторвастатин. Статины применяли редко и, как правило, в комбинации с β-АБ, ИАПФ. Средняя продолжительность приема ЛП составила: для β-АБ – 3,8±2,7, ИАПФ – 4,7±3,2, статинов – 2,3±1,4 г. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В сравнении с ГК, пациенты ОГ были старше (p<0,001), средняя продолжительность ПМ у женщин была больше (p<0,01), НФА и избыточную МТ (ИзМТ) отмечали чаще (p<0,001). Пациенты, принимающие ССЛП, чаще падали, чем те, которые не лечились – 35% vs 21%, соответственно (p<0,05). Другие ФР остеопороза с одинаковой частотой встречались у пациентов обеих гр. СД-1 и тиреотоксикоз были исключены из анализа из-за небольшого количества случаев.

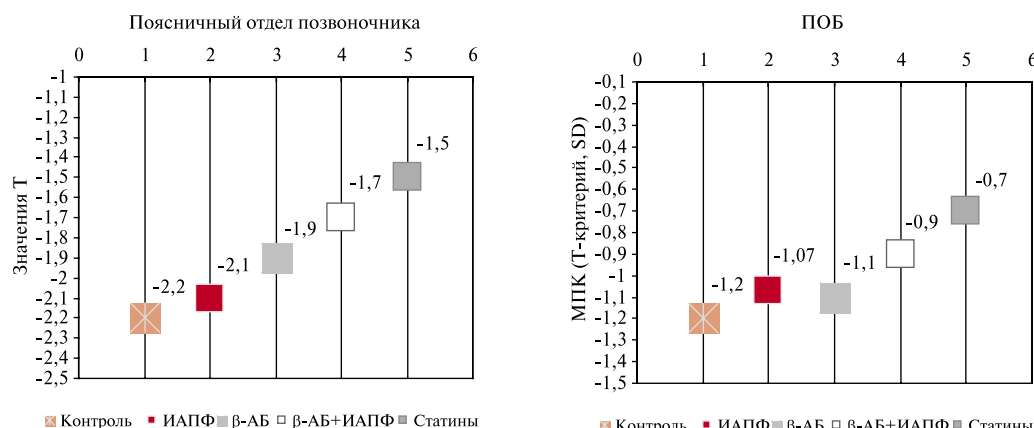
У пациентов ОГ остеопороз развивался в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем в ГК (таблица 2).

Риск снижения костной массы у пациентов, не получающих лечение ССЛП, был значительно

Таблица 2

МПК и наличие переломов у пациентов, принимающих и не принимающих ССЛП

Показатели	ОГ (n=418)	ГК (n=745)	p
МПК L1-L4 (г/см <sup>2</sup> )	0,829 ± 0,147	0,802 ± 0,141	<0,01
МПК Шейки бедра (г/см <sup>2</sup> )	0,687 ± 0,11	0,668 ± 0,114	<0,01
МПК ПОБ (г/см <sup>2</sup> )	0,820 ± 0,124	0,806 ± 0,34	<0,05
Остеопороз (%)	45	57	<0,001
Наличие переломов (%)	41	32	<0,01
- позвонков (%)	5	5	нд
- шейки бедра (%)	2,4	1,8	нд
- периферические переломы (%)	36	26	<0,01



Примечание: \*p≤0,05 – достоверность различий МПК в ОГ и ГК.

Рис. 1 МПК у пациентов, принимающих разные ССЛП.

выше, чем у тех, кто получал терапию – ОШ=1,6; 95% ДИ 1,25–2,022 (p<0,001). Однако в ОГ периферические переломы встречались чаще, чем в ГК – 36% vs 26%, в отличие от клинически выраженных переломов позвонков, частота которых в гр. существенно не различалась.

В ОГ, не зависимо от типа принимаемого препарата, МПК была выше, чем в ГК. Наиболее высокая костная масса была отмечена у пациентов, получающих комбинированную терапию β-АБ и/или ИАПФ со статинами (рисунок 1).

В логистическом регрессионном анализе сохранялась ассоциация приема β-АБ, ИАПФ, статинов и их комбинации с более высокой костной массой в позвоночнике и в ПОБ. Все исследуемые ССЛП, в отдельности и в комбинации, оказывали эффект на МПК независимо от НФА, низкой МТ, наличия переломов у пациента и его родственников, ревматоидного артрита и лечения ГК (таблица 3). Не было отмечено самостоятельного вклада в формирование риска остеопороза таких ФР, как наличие ранней или хирургической менопаузы у женщин, курение и злоупотребление алкоголем.

В обеих гр. у женщин несколько чаще встречался остеопороз, чем у мужчин, однако достоверность различий не была достигнута – ОШ=2,36; 95% ДИ 0,94–8,7 (p<0,06). Наиболее значимыми ФР снижения костной массы в ОГ и ГК были воз-

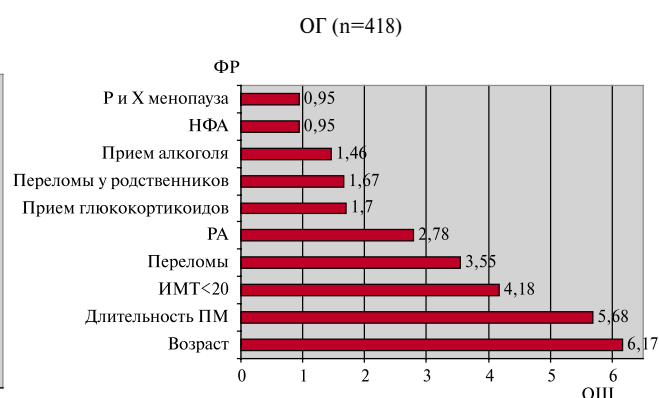
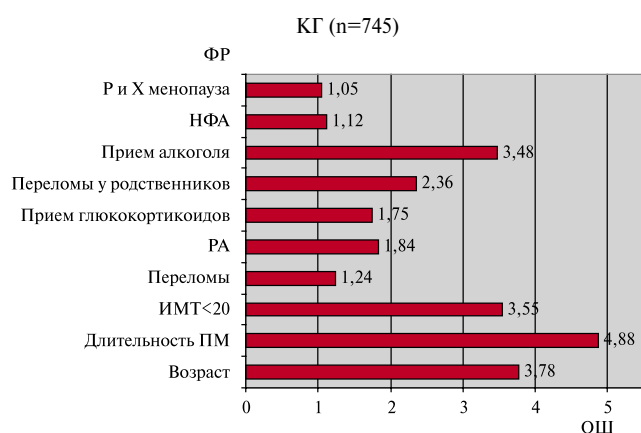
раст – ОШ=3,78; 95% ДИ 1,96–7,29 (p<0,001) и ОШ=6,17; 95% ДИ 3,66–10,41 (p<0,001); продолжительность ПМ – ОШ=4,88; 95% ДИ 2,49–9,58 (p<0,001) и ОШ=5,68; 95% ДИ 3,39–9,52; p<0,001; низкая МТ – ОШ=3,55; 95% ДИ 1,19–9,57 (p<0,05) и ОШ=4,18; 95% ДИ 0,66–26,43 (p<0,03). Риск снижения костной массы в зависимости от рассматриваемых ФР был ниже в ОГ, за исключением случаев злоупотребления алкоголем. При повышенном потреблении алкоголя на фоне приема ССЛП риск развития остеопороза был выше, чем в ГК – ОШ=3,48; 95% ДИ 0,69–29,1 и ОШ=1,46; 95% ДИ 0,48–4,45. Вероятно, это связано с тем, что ССЛП усиливают отрицательное воздействие алкоголя на кость (рисунок 2).

Таким образом, ФР остеопороза, такие как низкая МТ, предшествующие низкотравматические переломы, переломы у близких родственников, табакокурение, прием алкоголя, НФА, наличие ревматоидного артрита, прием глюкокортикоидов на фоне лечения антигипертензивными (АГП) и липидснижающими препаратами (ЛСП) одинаково ассоциировались со снижением МПК в ОГ и ГК и не ослабляли протективный эффект сердечно-сосудистой терапии. Несмотря на то, что возраст и длительность ПМ является важным ФР снижения костной массы в обеих гр., в ОГ шансы отрицательного эффекта на кость ниже, чем в ГК.

Таблица 3

Вклад ССЛП и ФР остеопороза в снижение МПК по данным многомерного регрессионного анализа

Факторы риска	МПК					
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		ПОБ	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Константита	1,0399	0,0001	0,9224	0,0001	1,0879	0,0001
$\beta$ -АБ	0,0618	0,0001	0,0349	0,0001	0,0430	0,0001
ИАПФ	0,0400	0,0001	0,0287	0,0001	0,0419	0,0001
Статины	0,0546	0,0129	0,0453	0,0075	0,0487	0,0136
Возраст	-0,0048	0,0001	-0,0043	0,0001	-0,0048	0,0001
ИМТ<20	-0,0453	0,0245	-0,0656	0,0001	-0,0903	0,0001
Ревматоидный артрит	-0,0727	0,0001	—	н/д	—	н/д
Достаточная ФА	0,0166	0,0446	—	н/д	—	н/д
Прием глюкокортикоидов	—	н/д	-0,0304	0,0048	-0,0515	0,0001
Предшествующие переломы	—	н/д	-0,0325	0,0001	-0,0363	0,0001
Переломы у родственников	—	н/д	—	н/д	-0,0184	0,0349



Примечание: Р и Х менопауза — Ранняя и Хирургическая менопауза; РА — ревматоидный артрит.

Рис. 2 Риск снижения МПК у пациентов, принимающих и не принимающих ССЛП в зависимости от ФР остеопороза.

## Обсуждение

Результаты исследования объединенной денситометрической базы данных по типу “случай-контроль” показали, что длительное использование ССЛП, таких как  $\beta$ -АБ, ИАПФ, статины и их комбинация, ассоциируется с более высокой костной массой, что позволяет предполагать их протективный эффект в отношении развития остеопороза.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Было показано, что регулярный прием ЛП класса  $\beta$ -АБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% австралийских пациентов [13], а наблюдение китайских ученых показало, что прием ИАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, у мужчин как в бедре, так и в позвоночнике [14]. Результаты клинических исследований подтверждают экспериментальные данные о блокирующем действии  $\beta$ -АБ на  $\beta$ -адренорецепторы остеобластов, уменьшении влияния симпатической нервной сис-

темы (СНС) и выработке фактора, активирующего остеокласты [15, 16]. Высказывалось мнение, что некоторые селективные  $\beta$ -АБ, такие как небиволол, способны оказывать более выраженный протективный эффект на кость, благодаря вазодилатирующему действию и улучшению микроциркуляции костной ткани [17]. Положительный клинический эффект ИАПФ объясняется снижением концентрации ангиотензина II (АТ II) в крови, что приводит к усилению минерализации кости, осуществляемой зрелыми остеобластами, и повышению уровня ионизированного кальция в плазме крови [18, 19]. В то же время не было отмечено связи между приемом  $\beta$ -АБ и МПК в когорте перименопаузальных женщин в Дании [9]. Противоречивые данные в разных исследованиях объясняли разными методическими подходами и отсутствием информации о ФР остеопороза, которые могут оказывать большее влияние на МПК, чем ЛП. В настоящем исследовании было продемонстрировано, что не только  $\beta$ -АБ, но ИАПФ и ста-



тины обладают независимым эффектом на МПК и традиционные ФР остеопороза, но не ослабляют положительную связь МПК с приемом ЛП.

В ОГ наибольшую костную массу имели пациенты, получавшие комбинированную терапию, особенно, где  $\beta$ -АБ и ИАПФ сочетались со статинами. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы обладают доказанным протективным эффектом на кость, однако частота назначения этого класса ЛП в реальной клинической практике остается невысокой. В мета-анализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в бедре — ОШ=0,12; 95% ДИ 0,05–0,19 [20]. А в исследовании [21] на фоне терапии статинами значительное повышение МПК отмечалось как в шейке бедра (на 11,8%), так и в поясничном отделе позвоночника (на 8,9%) [21]. Возможно, выраженный положительный эффект на кость обусловлен двухсторонним влиянием статинов на костную ткань: с одной стороны, вмешиваясь в синтез мевалоната, снижают активность остеокластов, а с другой стимулируют выработку костного морфогенетического белка — 2, что приводит к более интенсивному формированию остеобластов и, как следствие, усиливает костеобразование.

Несмотря на более высокую костную массу у пациентов, принимающих ССЛП, достоверно чаще отмечалось развитие периферических переломов при низком уровне травмы. Оценка частоты переломов и связь их с приемом ЛП не являлось целью этого исследования из-за относительно небольшого числа наблюдений и ограничений в диагностике как периферических, так и позвоночных переломов.

Причиной для анализа количества переломов явились возможные побочные эффекты (ПЭ)  $\beta$ -АБ и ИАПФ: головокружение, слабость, сонливость, ортостатическая гипотония, депрессивные состояния, которые могут повышать риск падений. Вероятно, что определенный вклад в повышение риска падений вносили  $\beta$ -АБ и ИАПФ, поскольку пациентов, принимающих антипсихотические и противосудорожные средства, значительно увеличивающие риск падений, в исследование не включали. В других работах также было отмечено увеличение количества переломов на фоне приема АГП. В исследовании DOS (Danish Osteoporosis Study), выполненном по типу “случай-контроль”, использование  $\beta$ -АБ было связано с 3-кратным возрастанием риска переломов — OR 3,3; 95% ДИ, 1,1–9,4 [9]. Исследование [22] показало, что антигипертензивная терапия (АГТ), включающая  $\beta$ -АБ и ИАПФ на 69% повышает риск падений в первые 45 сут. приема препаратов и может приводить к возникновению переломов.

Стоит отметить, что в настоящем исследовании пациенты ОГ были старше, их ФА была ниже и склонность к падениям больше, чем в ГК, что может частично объяснять у них большее количество периферических переломов. Известно, что риск переломов увеличивается с возрастом — 1 год повышает риск на 1,04; 95% ДИ 1,02–1,06 ( $p<0,001$ ) [23]. В современном польском исследовании было обнаружено, что большинство женщин  $>55$  лет имеют низкий функциональный статус, определяемый при помощи специальных тестов на координацию движений и повседневную деятельность, что способствует падениям и развитию переломов. Среди людей пенсионного возраста 42% отмечали эпизодическое головокружение и потерю равновесия, что могло сопровождаться падениями и переломами [24].

Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие положительной связи между часто используемыми ССЛП в России с МПК. Гипотеза о том, что эффект кардиологических препаратов на костную ткань может зависеть от ФР остеопороза не была подтверждена. Больше количество переломов у лиц, принимающих ССЛП, обусловлено повышенным риском падений у этой категории пациентов, связанным с более старшим возрастом, НФА и, вероятно, с ПЭ  $\beta$ -АБ и ИАПФ.

## Выводы

Выявлена положительная взаимосвязь между приемом  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статинов и МПК.

Прием препаратов ассоциируется с более высоким количеством переломов и более частыми падениями.

Исследуемые ЛП оказывали положительный эффект на костную ткань независимо от ФР остеопороза.

Для подтверждения влияния  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статинов на костную ткань, а также частоту падений и развитие переломов, необходимы целенаправленные, рандомизированные, контролируемые исследования с соответствующими конечными точками.

Настоящее исследование имело следующие ограничения:

- Информация по использованию препаратов, количеству падений собиралась со слов пациентов.
- Рентгенограммы позвоночника выполнялись не всем пациентам, а только тем, кто жаловались на боли в спине и имели существенное изменение роста.

Известно, что переломы позвонков в 50% случаев могут происходить бессимптомно, поэтому в исследование могли войти женщины с не диагностированными переломами позвонков.

## Литература

1. Oganov RG, Kalinina AM, Pozdnyakov UM. Preventive cardiology. М.: CAS IPH "Sinergiya" 2003; 189 p. Russian (Оганов Р.Г. Калинина А.М., Поздныakov Ю.М. Профилактическая кардиология. М.: ЗАО МИД "Синергия" 2003; 189 с).
2. Skripnikova IA, Oganov RG. Osteoporosis and cardiovascular diseases, caused by atherosclerosis, in postmenopausal women: community of social and behavioral risk factors. Osteoporosis and osteopathy 2009; 2:5–9. Russian (Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. Остеопороз и остеопатии 2009; 2:5–9).
3. Nasonov EL. Osteoporosis and cardiovascular diseases. Cardiology 2002; 42; 3:42–7. Russian (Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2002; 42, 3:42–7).
4. Menotti A. Twenty-five year follow-up incidence and prediction of CHD in rural Italy. – CVD Epid. Newsletter 1986; 40:140.
5. Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338:335–8.
6. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LHD, et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Res Ther 2011; 13: R5.
7. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol 2005; 96–8; 15:1059–63.
8. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20:1912–20.
9. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int 2004; 75:365–72.
10. LaCroix AZ, Cauley J, Jackson R, et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women Health Initiative Observational Study (WHI-OS). J Bone Miner Res 2000; 15 (Suppl): 1066.
11. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a emiquantative technique. J Bone Miner Res 1993; 8:1137–48.
12. Beauchet O, Dubost V, Revel Delhom C. How to manage recurrent falls in clinical practice: guidelines of the French society of Geriatrics and Gerontology. J Nutr Health Aging 2011; 15 (1):79–84.
13. Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48 (3):451–5.
14. Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone 2006; 34 (4):584–8.
15. Ducy P, Amling M, Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000; 100:197–207.
16. Majeska RJ, Minkowitz B, Bastian W, Einhorn TA. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblastlike cell line. J Orthop Res 1992; 10:370–84.
17. Toker A, Gulcan E, Toker S, et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. TJPR 2009; 8 (2):181–6.
18. Hiruma H, Hiruma Y, Inoue F, et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. J Endocrinol 1998; 156: 543–50.
19. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 988–92.
20. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16:990–8.
21. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. Lancet 2000; 355:2218–9.
22. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos int 2013 e-Pub.
23. Drozdowska B, Wikor K, Pluskiewicz W. Functional status and prevalence of falls and fractures in population-based sample of postmenopausal women from the RAC-OST-POL study. Int J Clin Pract 2013; 67 (7):673–81.
24. Tuunainen E, Rasku J, Jantti P, et al. Risk factors of falls in community dwelling active elderly. Auris Nasus Larynx 2013 e-Pub.

### Уважаемые коллеги!

В октябре на портале MEDPRO.RU (<http://medpro.ru>) стартовал первый образовательный онлайн проект с выдачей удостоверения о повышении квалификации установленного образца. Программа дистанционного постдипломного образования определена как основное направление развития обучения специалистов на президиуме Российского Научного Медицинского общества терапевтов.

О разработке концепции непрерывного образования и внедрения системы дистанционного медицинского образования для врачей первичного звена также сообщила Министр здравоохранения России Вероника Скворцова в Совете Федерации в рамках “Правительственного часа” 16 октября. Образовательный онлайн проект портала MEDPRO.RU (<http://medpro.ru>) – шаг к новой системе дистанционного образования. Создатели проекта основной задачей видят повышение качества удаленного обучения специалистов – особое внимание уделяется контролю полученных знаний.

Дополнительная информация по телефону +7 905 587 44 64, Мария Сергачева, менеджер по сопровождению проектов K-STATUS Consulting. [info@key-status.ru](mailto:info@key-status.ru)