

УДК [616.71-007.234+616.12/14-008.46]:615

Ярова І.В., Шилкіна Л. М., Іваницький І. В.

КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Для лікарів загальної практики ведення пацієнтів похилого віку є складним завданням через проблему коморбідності і поліпрагмазії. Організм людини – єдина складна багаторівнева біологічна система, тому особливо важливим є вивчення найпоширеніших і соціально значущих захворювань, встановлення патогенетичного зв'язку між ними та пошук препаратів, що впливають одразу на кілька патогенетичних механізмів, характерних для поєднаної патології. Остеопороз та ішемічна хвороба серця – нозології, що часто поєднуються у пацієнтів похилого віку. В науковій літературі показано патогенетичний зв'язок остеопорозу та ішемічної хвороби серця через призму атеросклеротичного процесу та запалення. Останнім часом в медичній науці все частіше розглядають статини, як препарати, що мають ряд плейотропних (додаткових) ефектів, один з яких – вплив на мінеральну щільність кісткової тканини через перехресний з бісфосфонатами механізм блоку ключових ферментів мевалонового шляху. Отримані нами результати дослідження свідчать про паралелізм патогенезу ішемічної хвороби серця та остеопорозу, негативний вплив їх коморбідності, а також стабілізаційний вплив розувастатину на мінеральну щільність кісткової тканини та серцево-судинну систему.

Ключові слова: остеопороз, кардіоваскулярні захворювання, сфігмометрія, денситометрія, розувастатин.

Для лікарів загальної практики ведення пацієнтів похилого віку є складним завданням через проблему коморбідності і поліпрагмазії. На сьогоднішній день смертність від хвороб системи кровообігу в Україні значно перевищує середньоєвропейські показники [2,5]. Поряд з кардіоваскулярною патологією серед захворювань виділяється остеопороз (ОП), соціальна значимість якого зумовлена нетравматичними переломами хребта й трубчатих кісток, що є суттєвим фактором інвалідності й смертності серед осіб літнього віку [3]. За даними Всесвітньої Організації Здоров'я (ВОЗ) – число хворих на остеопороз жінок у світі складає 200 млн. Проф. Поворознюк В.В. наводить дані власних досліджень по Україні – 3 млн. 500 тис. або 11,8% від всього жіночого населення [4].

Останнім часом в медичній науці все частіше розглядають статини, як препарати, що мають ряд плейотропних ефектів, один з яких – вплив на мінеральну щільність кісткової тканини через перехресний з бісфосфонатами механізм блоку ключових ферментів мевалонового шляху.

З позиції сучасної медицини видається вкрай важливим виявлення спільних патогенетичних механізмів та певних зв'язків між різними захворюваннями та пошук препаратів, що впливають на декілька нозологій одночасно [1,4].

Мета дослідження

Підвищення ефективності діагностики і лікування остеопорозу у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) з урахуванням особливостей їх коморбідності і єдності патогенезу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилося в 2 етапи. На першому етапі було набрано 50 пацієнтів, що хворіють на ІХС та, за даними проведеного анкетування, мають підвищений ризик щодо ОП чи остеопенії. Після денситометричного обстежен-

ня хворих було розділено на дві групи. До першої групи увійшло 20 пацієнтів (40%), хворих на ІХС, друга група - 30 пацієнтів (70%) з ІХС, поєднаною з ОП чи остеопенією.

На другому етапі ми розділили пацієнтів II групи на дві підгрупи – по 15 хворих. В подальшому пацієнти II а підгрупи приймали розувастатин 10 мг 1 раз на добу і кальцемін по 1 таб 2 рази на добу протягом 6 міс. Пацієнти II в підгрупі приймали кальцемін по 1 таб. 2 рази на добу протягом 6 міс. По закінченні 6 міс. лікування ми повторно обстежили пацієнтів цих двох груп.

Серед пацієнтів проводили анкетування щодо визначення ризику розвитку остеопорозу, виконували сфігмометрію, вимірювання товщини тканинного комплексу інтима-медіа (ТКІМ) методом ультразвукового дослідження (УЗД), денситометрію та визначали показники ліпідограми. Достовірність різниці отриманих результатів оцінювали з використанням критерію Стьюдента

Результати та їх обговорення

Результати I етапу дослідження. Одне з завдань дослідження - проведення порівняльної оцінки лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією та хворих з кардіоваскулярною патологією, поєднаною з первинним остеопорозом.

Аналізуючи отримані дані, можемо сказати, що патологічні зміни в ліпідограмі були виявлені практично у всіх пацієнтів обох груп. Встановлено, що пацієнти з ознаками ОП та ІХС порівняно з пацієнтами з ІХС мали достовірно підвищений рівень загального холестерину (ЗХ) – $6,6 \pm 0,22$ і $6,1 \pm 0,15$ ммоль/л., ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – $3,3 \pm 0,14$ і $2,9 \pm 0,12$ ммоль/л. та індекс аугментації (ІА) - $+10,4 \pm 0,55\%$ і $+8,7 \pm 0,55\%$ ($p < 0,05$), також дещо знижений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПВЩ) – $0,82 \pm 0,04$ і $0,87 \pm 0,035$, підвищений рівень тригліцеридів (ТГ)

– 1,9±0,075 і 1,84±0,05, товщини ТКІМ – 1,6±0,09 і 1,48±0,085 мм., швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) – 16, 1±0,85 і 15,3±0,78 м/с. (p>0,05). Результати представлені в табл. 1.

Отримані результати можна пояснити тим, що у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) частіше спостерігається підвищення рівнів ліпідів, розвивається більш тяжкий коронарний атеросклероз, істотно

підвищується ризик інсультів та інфаркту міокарда. Кожне зниження МЩКТ проксимального відділу променевої кістки на 1 стандартне відхилення від норми згідно даних літератури збільшує ризик передчасної смерті, не пов'язаної з преломами кісток, особливо смерті від інсульту, на 40% у наступні 2 роки. Ці дані вказують на спільні патогенетичні ланки у розвитку ОП та атеросклерозу, як основної причини ІХС [10].

Таблиця 1
Результати I етапу дослідження.

Показник	Група I (n=20)	Група II (n=30)
ЗХ (ммоль/л)	6,1±0,15	6,6±0,16*
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,9±0,12	3,3±0,14*
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,87±0,035	0,82±0,04
ТГ (ммоль/л)	1,84±0,05	1,9±0,075
ТКІМ (мм)	1,48±0,085	1,6±0,09
ІА (%)	8,7±0,55	10,4±0,55*
ШППХ (м/с)	15,3±0,78	16,1±0,85

- p<0,05 у порівнянні з групою 1

Принципово важливим є той факт, що одні і ті ж окисдовані ліпіди (ЛПНЩ), які ініціюють атеросклероз, індукують також мінералізацію і диференціацію остеобластів в стінці артерій. Окрім того, ЛПНЩ індукують експресію клітинами судинного ендотелію моноцитарного хемотаксичного фактора і макрофагального колонієстимулюючого фактора, які в свою чергу є стимуляторами диференціювання і дозрівання остеокластів. Таким чином, ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеобластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки [8, 10].

Інше завдання дослідження – оцінка впливу статинів на стан серцево-судинної та кісткової систем у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією у поєднанні з первинним остеопорозом. Ми використали розувастатин, як представник гідрофільних статинів. Його гідрофільні властивості попереджують негативний вплив на внутрішньоклітинні процеси, втручання у функцію протеїну-2 резистентності до препаратів, інтегрального мембранного протеїну, який виражений у м'язях. Таким чином, обираючи розувастатин, ми виходили з позицій безпеки застосування, потужного гіполіпідемічного ефекту та здатності цього препарату сприяти регресії атеросклеротичних бляшок, тим самим покращуючи стан судин [7, 11].

Результати II етапу дослідження. Пацієнти, що приймали препарат кальцію та статин порівняно з пацієнтами, що приймали лише кальцій мають достовірно кращі показники ліпідограми: ЗХ 5,30±0,23 ммоль/л і 6,65±0,19 ммоль/л. (p<0,001), ЛПНЩ - 2,75±0,13 ммоль/л і 3,47±0,15 ммоль/л (p<0,01); показники сфінгометрії: ІА - +9,80±0,50 % і + 11,60±0,55%, (p <0,05) відповідно. У цій групі показник стану судинної стінки був кращим: ТКІМ - 1,58±0,09 мм та 1,75±0,07 мм. (p<0,05) відповідно. Можемо говорити про пото-

вщення судинної стінки у групі, що приймала лише кальцій, порівняно з результатами пацієнтів до початку лікування цієї ж групи – 1,60±0,09мм та 1,75±0,07мм, (p<0,05), що є несприятливим. Очевидним є і позитивний вплив розувастатину на кісткову тканину, а саме стабілізацію МЩКТ відносно початкового його значення. Т – критерій груп після лікування: 2,55±0,06 в групі, що приймала кальцій та статин і 2,70±0,07 в групі, що приймала кальцій (p<0,05), що свідчить про недостатній ефект препаратів кальцію і погіршення стану МЩКТ.

Отримані дані не суперечать даним інших авторів, оскільки статини, інгібують 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) - ключовий фермент мевалонового шляху синтезу холестеролу. ГМГ-КоА перетворюється на мевалонат, який активує три наступних фосфорилування: гераніл-, фарнезил- і геранілгеранілпірофосфат. Останні молекули – ізопреноїди – необхідні для здійснення процесу прениляції – білкової модифікації мономерних (малих) гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз), які виконують ряд важливих функцій чим пояснюється велика кількість плейотропних ефектів статинів [1, 6].

Відомо, що азотовмісні бісфосфонати блокують фермент фарнезилпірофосфатсинтетазу мевалонового шляху утворення холестеролу, описаного вище. Це призводить до порушення функції регуляторних білків, процесів прениляції білків в остеокластах і їх апоптозу. Таким чином, і бісфосфонати, і статини зумовлюють апоптоз остеокластів, а відтак, знижують резорбтивну активність кістки і відновлюють рівновагу між процесами резорбції й остеосинтезу. Такий подвійний ефект статинів може виявитися особливо цінним насамперед у пацієнтів літнього віку, в яких остеопороз і серцево-судинна патологія нерозривно пов'язані і часто постає питання поліпрагмазії [3, 11, 13].

Висновки

1. Пацієнти з ІХС у поєднанні з ОП порівняно з пацієнтами з ІХС мають гірші показники ліпідного профілю, ТКІМ та по сфінгометричним показникам, що свідчить про паралелізм патогенезу ІХС та ОП і негативний вплив їх коморбідності.

2. Пацієнти, що приймали статин мали кращі показники ліпідного профілю, ТКІМ, сфінгометричних та денситометричних показників, що свідчить про його позитивний вплив на кісткову систему, а саме, стабілізацію МЦКТ, та серцево – судинну систему у пацієнтів з коморбідною патологією: ІХС та ОП.

Література

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиология, - 2008. - Т.48, - №8. - С.60-68.
2. Барна О.М. Патолофізіологічні та клінічні паралелі ІХС та остеопорозу / О. М. Барна, Н. І. Ярема, А. Я. Базилевич // Ліки України. - 2009. - №3. - С.43-46.
3. Бова А.А. Влияние статинов на костный метаболизм / А.А. Бова // Журнал медицинские новости. - 2009. - №11. - С. 7-9.
4. Головач І.Ю. Патогенетичні основи плейотропних ефектів статинів і бісфосфонатів щодо впливу на кісткову тканину / Головач І. Ю. // Рациональная Фармакотерапия. - 2012. - № 2. - С. 33- 37.
5. Ершова О.Б. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза / О.Б. Ершова, А.В. Назарова, К.Ю. Белова // Остеопороз и остеопатии. - 2009. - № 2. - С. 21-27.
6. Ждан В.М. Плейотропні ефекти статинів: аспекти застосування у пацієнтів з остеоартритом та метаболічним синдромом / В.М. Ждан, М.В. Ткаченко, О. Ф. Гопко // актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник української медичної стоматологічної академії. - 2012. - Т.12, №1/2. - С.98-101.
7. Затеїшиков Д.А. Особенности применения розувастатина в клинической практике / Д.А. Затеїшиков // Кардиология. - 2012. - Т.52, №11. - С.80-85.
8. Мацькевич В.М. Причинно-наслідкові зв'язки між атеросклерозом і остеопорозом / В.М. Мацькевич [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. - 2012. - №1. - С.101.
9. Нішкунмай О.І. Порівняльна характеристика ефективності впливу статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на стан ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом у пост менопаузі / О.І. Нішкунмай // Кровообіг та гемостаз. - 2010. - №1/2. - С.83-90.
10. Сагаловски С. Патолофізіологічне єдинство клітинно-молекулярних механізмів розвитку остеопороза і атеросклероза судів / С. Сагаловски, Т. Рихтер // Международный медицинский журнал. - 2012. - №4. - С. 71 - 78.
11. Янковская Л.В. http://irbis.grsmu.by:8080/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=JOUR1&P21DBN=JOUR1&S21STN=1&S21REF=1&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR= Взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с остеопорозом и влияние длительной терапии кардиологическими препаратами на костную ткань / Л.В. Янковская // Кардиология в Беларуси : научно-практический журнал. - 2010. - № 4. - С. 146-154 .
12. Collard C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S.

Реферат

КОРЕКЦІЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ С ПЕРВИЧНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Ярвая І.В., Шилкіна Л. М., Іваницький І. В.

Ключевые слова: остеопороз, кардиоваскулярные заболевания, сфигмометрия, денситометрия, розувастатин.

Для врачей общей практики ведение пациентов пожилого возраста является сложной задачей из-за проблем коморбидности и полипрагмазии. Организм человека - единая сложная многоуровневая биологическая система, поэтому особенно важным является изучение наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, установление патогенетической связи между ними и поиск препаратов, влияющих сразу на несколько патогенетических механизмов, характерных для сочетанной патологии. Остеопороз и ишемическая болезнь сердца - нозологии, которые часто сочетаются у пациентов пожилого возраста. В научной литературе показано патогенетическую связь остеопороза и ишемической болезни сердца через призму атеросклеротического процесса и воспаления. В последнее время в медицинской науке все чаще рассматривают статины как препараты, имеющие ряд плейот-

Gelman // Anesthesiology. - 2001. - Vol. 94, № 6. - P. 1133-1138.

13. Dormuth C.R. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases / C.R. Dormuth, K.B. Filion, J.M. Paterson [et. al] // BMJ. - 2014. - Vol. 348. g3244. - 9 p.
14. Hou W. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lu, V. Perkovic et al. // Eur. Heart. J. - 2013. - Vol. 34. - P. 1807-1817.

References

1. Aronov D.M. Pleiotropnye jeffekty statinov / D.M. Aronov // Kardiologija, - 2008. - Т.48, - №8. - С.60-68.
2. Barna O.M. Patofiziologichni ta klinichni paraleli IHS ta osteoporozu / O. M. Barna, N. I. Jarema, A. Ja. Bazilevich // Liki Ukraini. - 2009. - №3. - С.43-46.
3. Bova A.A. Vlijanie statinov na kostnyj metabolizm / A.A. Bova // Zhurnal medicinskie novosti. - 2009. - №11. - С. 7-9.
4. Golovach I.Ju. Patogenetichni osnovi plejotropnih efektiv statinov i bisfosfonativ shhodo vplivu na kistkovu tkaninu / Golovach I. Ju. // Racional'naja Farmakoterapija. - 2012. - № 2. - С. 33- 37.
5. Ershova O.B. Patogeneticheskaja svjaz' serdechno-sosudistoj patologii i osteoporozu / O.B. Ershova, A.V. Nazarova, K.Ju. Belova // Osteoporoz i osteopatii. - 2009. - № 2. - С. 21-27.
6. Zhdan V.M. Plejotropni efekti statinov: aspekti zastosuvannja u pacientiv z osteoartritom ta metaboličnim sindromom / V.M. Zhdan, M.V. Tkachenko, O. F. Gopko // aktual'ni problemi suchasnoї medicini. Visnik ukraїns'koї medicinoї stomatologičnoї akademii. - 2012. - Т.12, №1/2. - С.98-101.
7. Zatejshnikov D.A. Osobennosti primeneniya rozuvastatina v klinicheskoy praktike / D.A. Zatejshnikov // Kardiologija. - 2012. - Т.52, №11. - С.80-85.
8. Mac'kevich V.M. Prichinno-naslidkovi зв'язki mizh aterosklerozom i osteoporozom / V.M. Mac'kevich [ta in.] // Promeneva diagnostika, promeneva terapija. - 2012. - №1. - С.101.
9. Nishkumaj O.I. Porivnjal'na harakteristika efektivnosti vplivu statiniv ta preparativ kal'ciju i vitaminu D na stan lipidnogo obminu, citokinovogo profilju, funkciu endoteliju ta riven' osteoprotegerinu v zhinkov z ishemichnoju hворобоju serca ta sistemnim osteoporozom u post menopauzi / O.I. Nishkumaj // Krovoobig ta gemostaz. - 2010. - №1/2. - С.83-90.
10. Sagalovskij S. Patofiziologičeskoe edinstvo kletочно-молекулярных механизмов развития остеопороза і атеросклероза сосудов / S. Sagalovskij, T. Rihter // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. - 2012. - №4. - С. 71 - 78.
11. Jankovskaja L.V. http://irbis.grsmu.by:8080/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=JOUR1&P21DBN=JOUR1&S21STN=1&S21REF=1&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR= Взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с остеопорозом и влияние длительной терапии кардиологическими препаратами на костную ткань / L.V. Jankovskaja // Kardiologija v Belarusi : nauchno-praktičeskij zhurnal. - 2010. - № 4. - С. 146-154.
12. Collard C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S. Gelman // Anesthesiology. - 2001. - Vol. 94, № 6. - P. 1133-1138.
13. Dormuth C.R. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases / C.R. Dormuth, K.B. Filion, J.M. Paterson [et. al] // BMJ. - 2014. - Vol. 348. g3244. - 9 p.
14. Hou W. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lu, V. Perkovic et al. // Eur. Heart. J. - 2013. - Vol. 34. - P. 1807-1817.

ропных эффектов, один из которых - влияние на минеральную плотность костной ткани через перекрестный с бисфосфонатами механизм блока ключевых ферментов мевалонного пути. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о параллелизме патогенеза ишемической болезни сердца и остеопороза, негативном влиянии их коморбидности, а также о стабилизирующем влиянии розувастатина на минеральную плотность костной ткани и сердечно-сосудистую систему.

Summary

CORRECTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOPOROSIS

Yarovaya I.V., Shylkina L.M., Ivanitskiy I.V.

Key words: osteoporosis, cardiovascular disease, sphygmometry, densitometry, rosuvastatinum.

Managing the elderly patients is known as far from being simple for GPs due to the problem of comorbidity and polypharmacy. Human body is a multi-complex biological system, so it is particularly important to study the most widespread and socially significant diseases and to establish pathogenetic links between them as well as to search therapeutic agent which could affect on some pathogenic mechanisms specific to comorbidity. Osteoporosis and coronary heart disease are comorbid conditions which are often seen in elderly patients. The relevant literature shows the pathogenetic link between osteoporosis and coronary heart disease in the light of atherosclerotic process and inflammation. Recently medical science has been increasingly regarding statins as agents producing a number of pleiotropic effects, one of which is the effect on bone mineral density through the cross biphosphonates mechanism blocking mevalonate pass way for key enzymes. Our results indicate overlap pathogenesis of coronary heart disease and osteoporosis as well as the negative impact of comorbidity, and stabilizing effect of rosuvastatinum on bone mineral density and cardiovascular system.