

Влияние различных форм алендроната на желудочно-кишечный тракт у коморбидных пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

И.А. Шафиева¹✉, ORCID: 0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

А.В. Шафиева², ORCID: 0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

Н.А. Князев^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1770-965X, n.knuazev.bass@gmail.com

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 1656

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Применение бисфосфонатов связано с определенным риском развития побочного действия. Существенное значение в клинической практике имеют осложнения со стороны ЖКТ, т. к. они являются основной причиной отказа от лечения бисфосфонатами.

Цель. Оценить влияние на ЖКТ различных форм алендроната у коморбидных пациентов, принимающих НПВП.

Материалы и методы. В исследование включены 88 женщин с полиостеоартрозом в сочетании с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 58–65 лет (средний возраст $61,5 \pm 3,5$ лет), длительно (3–5 лет), получающих НПВП в среднетерапевтических дозах по поводу болевого синдрома. Пациентки были разделены на группы: группу пациентов, принимающих алендронат в виде буферного раствора ($n = 45$), и группу пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($n = 43$). В качестве шипучей таблетки в первой группе использовался препарат Биносто (алендроновая кислота) 70 мг 1 раз в неделю. Результаты оценивались до начала лечения и через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами. Симптомы оценивались с помощью опросника GerdQ. Повреждение слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальные язвы оценивались с помощью эндоскопии верхних отделов ЖКТ.

Результаты и обсуждение. Сравнение двух групп через 6 мес. показало, что процент пациентов с общим баллом по шкале GerdQ ≥ 8 баллов был достоверно больше в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($p = 0,04$). По эндоскопическим данным в 1-й группе увеличилось количество пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 3,3%. Во 2-й группе число случаев рефлюкс-эзофагита степени А увеличилось на 2,2%, степеней В, С и D на 2,4%. Также увеличилось количество случаев гастродуоденальной язвы на 2,2 и 4,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Число гастродуоденальных эрозий возросло на 3,5% в 1-й группе и 7% во 2-й группе.

Заключение. Симптомы были менее выражены у пациентов, получавших алендронат в растворимой форме, что указывает на важность выбора оптимального перорального бисфосфоната для каждого пациента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз, бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты, алендронат

Для цитирования: Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В., Князев Н.А. Влияние различных форм алендроната на желудочно-кишечный тракт у коморбидных пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Медицинский совет.* 2021;(4):241-246. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-241-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect on the gastrointestinal tract of various forms of alendronate in comorbid patients taking NSAIDs

Irina A. Shafieva¹✉, ORCID: 0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva², ORCID: 0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

Nikita A. Kniazev^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1770-965X, n.knuazev.bass@gmail.com

¹ Clinics of Samara State Medical University; 165B, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. The use of bisphosphonates is associated with some risk of side effects. Gastrointestinal tract complications are particularly important in clinical practice, as they constitute the main reason for refusing bisphosphonate therapy.

Objective: To evaluate the effect of various forms of alendronate on the gastrointestinal tract in comorbid patients taking NSAIDs.

Materials and methods. The study included 88 women aged 58–65 years (mean age 61.5 ± 3.5 years) with polyosteoarthritis combined with postmenopausal osteoporosis, who received NSAIDs at medium therapeutic doses to manage a pain syndrome for a long time (3–5 years). The patients were divided into two groups: a group of patients receiving alendronate in the form of a buffered solution ($n = 45$), and a group of patients receiving alendronate in the form of non-dissolving tablets ($n = 43$). The first group used Binosto (adendronic acid) 70 mg as effervescent tablets once a week. The results were assessed before initiation of treatment and 6 months after treatment with bisphosphonates.

Symptoms were evaluated using the GerdQ questionnaire. Esophageal mucosal injury and gastroduodenal ulceration were assessed by upper gastrointestinal endoscopy.

Results and discussion. After 6-month treatment, comparison of the two groups showed that the percentage of patients with a total GerdQ score of ≥ 8 points was significantly higher in the group of patients taking alendronate in the form of non-dissolving tablets ($p = 0.04$). The endoscopic findings showed that the number of patients with grade A reflux esophagitis in group 1 increased by 3.3%. The number of grade A reflux esophagitis cases in group 2 increased by 2.2%, those of grade B, C and D cases by 2.4%. The number of gastroduodenal ulcer cases also increased by 2.2% and 4.7% in groups 1 and 2, respectively. The number of gastroduodenal erosions increased by 3.5% in group 1 and 7% in group 2.

Conclusion. Symptoms were less severe in patients receiving alendronate in the form of a solution, which points to the importance of choosing the optimal oral bisphosphonate for each patient.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, osteoporosis, bisphosphonates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alendronate

For citation: Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V., Kniazev N.A. The effect on the gastrointestinal tract of various forms of alendronate in comorbid patients taking NSAIDs. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):241–246. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-241-246.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике нередко приходится сталкиваться с коморбидностью – наличием у пациента двух и более патологических процессов. Эта проблема является самой обсуждаемой на медицинских форумах мира и России. Прогрессирующее увеличение числа лиц пожилого возраста, гериатрический патоморфоз известных заболеваний, одновременное возникновение и взаимовлияние ряда инволютивных патологических изменений существенно влияют на течение заболеваний и, конечно, на клиническое мышление современного врача. Коморбидность (полиморбидность) закономерно приводит и к полипрагмазии, поэтому вопросы адекватной медикаментозной терапии у подобных пациентов также весьма злободневны [1].

Коморбидность выявляется у большинства пациентов с хроническим болевым синдромом (БС). Лидирующие позиции при анализе частоты обращений за медицинской помощью занимают именно боль и БС, которые можно рассматривать и как симптом, и как самостоятельную болезнь. Однако очевидно, что боль как патологический феномен является целой цепью изменений на разных уровнях организма [2].

Самым частым средством купирования как острых, так и хронических БС в отечественной и мировой практике являются НПВП [3].

По данным эпидемиологического исследования в соответствии с критериями ВОЗ, остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины. Это означает, что остеопорозом в России страдают около 14 млн человек [4].

Препараты группы БФ – средства с наиболее доказанной эффективностью, что подтверждается их включением в качестве средств первой линии в международные и национальные рекомендации и руководства [4, 5].

Однако применение бисфосфонатов, как и любого другого класса современных лекарств, связано с определенным риском развития побочного действия. Существенное значение в клинической практике имеют осложнения со стороны ЖКТ, они отмечаются очень часто и являются основной причиной отказа от лечения. Умеренные и легкие неблагоприятные побочные реакции встречаются до 55% случаев, в то время как тяжелые – до 10% [5].

Цель: оценить влияние различных форм алендроната на ЖКТ у коморбидных пациентов, принимающих НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 88 женщин с полиостеоартрозом в сочетании с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 58–65 лет (средний возраст $61,5 \pm 3,5$ лет), длительно (3–5 лет) получающие НПВП в среднетерапевтических дозах по поводу болевого синдрома. Из них были выделены 2 группы [6, 7]:

1. Пациенты, принимающие алендронат 70 мг в неделю в растворимой форме (в виде буферного раствора) в течение 6 мес. ($n = 45$).
2. Пациенты, принимающие алендронат 70 мг в неделю в виде не растворяющейся таблетированной формы в течение 6 мес. ($n = 43$).

Симптомы оценивались с помощью опросника GerdQ в начале исследования и через 6 мес. на фоне лечения

бисфосфонатами. Опросник GerdQ содержит 6 вопросов, разбитых на три группы [8, 9]:

- 1) группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация;
- 2) группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;
- 3) группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующие в пользу диагноза «ГЭРБ»: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ.

Если сумма баллов ≥ 8 , то устанавливается диагноз «ГЭРБ» и пациент направляется к врачу-гастроэнтерологу [9–11].

Повреждение слизистой оболочки пищевода и гастродуоденальные язвы оценивались с помощью эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая выполнялась в качестве стандартного скринингового теста у всех пациентов с использованием фиброгастро-скопа GIF-Q150 Olympus в начале исследования и через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами [11, 12].

Сопутствующие препараты включали ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг).

Из амбулаторных карт были изучены следующие данные: возраст, пол, длительность использования пероральных НПВП, результаты предыдущих эндоскопических исследований (эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастродуоденальные язвы и атрофический гастрит). Пациентов, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, подтвержденными ранее, исключали из исследования [12, 13].

Степень рефлюкс-эзофагита, наличие гастродуоденальной эрозии/язвы, а также тяжесть фоновой атрофии слизистой оболочки желудка и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы были оценены с помощью эндоскопического обследования у всех 88 пациенток до начала исследования и через 6 мес. на фоне приема бисфосфонатов.

Для эндоскопической оценки рефлюкс-эзофагита пациенты были разделены в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией:

- без повреждения;
- А – единичная эрозия ≤ 5 мм;
- В – ≥ 1 эрозия длиной > 5 мм, не занимающая все расстояние между двумя соседними складками пищевода;

■ С – ≥ 1 эрозия, занимающая все расстояние между ≥ 2 складками пищевода, покрывает $\leq 75\%$ окружности пищевода;

■ D – эрозии или язвы, покрывающие $\geq 75\%$ окружности пищевода.

Затем оценивали симптомы при помощи опросника GerdQ. Что касается гастродуоденальных поражений, пациенты были разделены на пациентов с гастродуоденальными язвами, гастродуоденальными эрозиями и без них. Баллы по результатам опросника GerdQ сравнивали между двумя группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по результатам опросника GerdQ

До начала лечения достоверных различий между группами по всем результатам опросника выявлено не было. Общий балл ≥ 8 , свидетельствующий о ГЭРБ, был зарегистрирован у 13 (28,8%) пациентов в 1-й группе и 12 (27,9%) во 2-й группе (табл. 1).

Через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами в группе приема алендроната в растворимой форме отмечались статистически незначимые ухудшения ($p = 0,38$), общий балл ≥ 8 баллов был выявлен у 15 пациенток (33,3%) (табл. 2).

В группе приема нерастворимых бисфосфонатов отмечается статистически значимый ($p = 0,005$) прирост пациентов с общим баллом ≥ 8 , составляющий 17 (39,5%) пациентов (табл. 3).

Сравнение двух групп через 6 мес. показало, что процент пациентов с общим баллом по шкале GerdQ ≥ 8 был достоверно больше в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы ($p = 0,04$) (табл. 4).

Эндоскопические данные до начала лечения бисфосфонатами

В 1-й группе пациентов ($n = 45$) при эндоскопическом исследовании не было выявлено повреждения слизистой оболочки пищевода у 32 (71,1%) человек, в то время как у 9 (20%) пациенток был обнаружен рефлюкс-эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, степени В – у 2 (4,45%) и степени С – у 2 (4,45%) (табл. 5). Кроме того, у 5 (11,1%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные язвы, а у 15 (32%) – гастродуоденальные эрозии (табл. 7).

● **Таблица 1.** Баллы по результатам опросника GerdQ до начала лечения бисфосфонатами

● **Table 1.** GerdQ scores before initiation of bisphosphonate therapy

Группа	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43	P-критерий
≥ 8 баллов	13 (28,8%)	12 (27,9%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	5 (0–18)	0,87
Медиана баллов в подгруппе А	3 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе В	1 (0–6)	2 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе С	1 (0–6)	1 (0–6)	NaN

● **Таблица 2.** Оценка динамики результатов опросника GerdQ в процессе лечения в группе пациентов, принимающих алендронат в растворимой форме, n = 45

● **Table 2.** Evaluation of changes in GerdQ scores during treatment in the group of patients taking alendronate in a soluble form, n = 45

Группа	До начала лечения бисфосфонатами	Через 6 мес. на фоне лечения растворимой формой алендроната	P-критерий
≥8 баллов	13 (28,8%)	15 (33,3%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	5 (0–18)	0,38
Медиана баллов в группе А	3 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе В	1 (0–6)	1 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе С	2 (0–6)	2 (0–6)	NaN

● **Таблица 3.** Оценка динамики результатов опросника GerdQ в процессе лечения в группе пациентов, принимающих алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы (n = 43)

● **Table 3.** Evaluation of changes in GerdQ scores during treatment in the group of patients taking alendronate in the form of non-dissolving tablets (n = 43)

Группа	До начала лечения бисфосфонатами	Через 6 мес. на фоне лечения нерастворимой формой алендроната	P-критерий
≥8 баллов	12 (27,9%)	17 (39,5%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	7 (0–18)	0,005
Медиана баллов в группе А	3 (0–6)	4 (0–6)	0,002
Медиана баллов в группе В	2 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в группе С	1 (0–6)	2 (0–6)	NaN

● **Таблица 4.** Баллы по результатам опросника GerdQ через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами при сравнении групп пациентов, получающих растворимую и нерастворимую формы алендроната

● **Table 4.** GerdQ scores after 6 months of the treatment with bisphosphonates by comparison of groups of patients receiving soluble and insoluble forms of alendronate

Группа	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43	P-критерий
≥8 баллов	15 (33,3%)	17 (39,5%)	
Общее количество баллов (медиана)	5 (0–18)	7 (0–18)	0,04
Медиана баллов в подгруппе А	3 (0–6)	4 (0–6)	0,03
Медиана баллов в подгруппе В	1 (0–6)	3 (0–6)	NaN
Медиана баллов в подгруппе С	2 (0–6)	2 (0–6)	0,015

Во 2-й группе (n = 43) было выявлено 30 (69,7%) пациенток без повреждения слизистой оболочки пищевода, рефлюкс-эзофагит степени А – у 10 (23,3%), степени В – у 1 (2,3%) и степени С – у 2 (4,7%). Кроме того, у 4 (9,3%) выявлены гастродуоденальные язвы, в то время как у 14 (32,5%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные эрозии (табл. 7).

Эндоскопические данные после 6 мес. лечения бисфосфонатами

В 1-й группе пациентов (n = 45) эндоскопия показала слизистую оболочку пищевода без повреждения у 31 (68,9%) пациентки, у 10 (22,2%) пациенток был обнаружен рефлюкс-эзофагит степени А, ГЭРБ степени В –

у 2 (4,45%) и степени С – у 2 (4,45%) (табл. 6). У 6 (13,3%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные язвы, а у 16 (35,5%) – гастродуоденальные эрозии.

Во 2-й группе (n = 43) было выявлено 26 (63,7%) пациенток без повреждения слизистой оболочки, рефлюкс-эзофагит степени А – у 11 (25,5%), степени В – у 2 (4,7%), степени С – у 2 (4,7%), а также степени D – у 2 (4,7%). Гастродуоденальные язвы у 6 (14%), в то время как у 17 (39,5%) пациенток были обнаружены гастродуоденальные эрозии (табл. 8).

Таким образом, в группе пациентов, принимающих алендронат в растворимой форме, увеличилось количество пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 3,3%. В группе пациентов, принимающих алендронат в виде

- **Таблица 5.** Оценка степени тяжести ГЭРБ по данным эндоскопического исследования до начала лечения бисфосфонатами
- **Table 5.** Endoscopic evaluation of the severity of GERD before initiation of bisphosphonate therapy

Степени тяжести по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, MUSE	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
A	9 (20%)	10 (23,3%)
B	2 (4,45%)	1 (2,3%)
C	2 (4,45%)	2 (4,7%)
D	-	-
Норма	32 (71,1%)	30 (69,7%)

- **Таблица 6.** Оценка степени тяжести ГЭРБ по данным эндоскопического исследования через 6 мес. лечения бисфосфонатами
- **Table 6.** Endoscopic evaluation of the severity of GERD after 6-month therapy with bisphosphonates

Степени тяжести по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, MUSE	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
A	10 (22,2%)	11 (25,5%)
B	2 (4,45%)	2 (4,7%)
C	2 (4,45%)	2 (4,7%)
D	-	2 (4,7%)
Норма	31 (68,9%)	26 (60,4%)

- **Таблица 7.** Эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения до начала лечения по данным эндоскопического исследования
- **Table 7.** Erosive and ulcerous lesions of gastroduodenal zone before initiation of treatment, based on patients' endoscopic findings

Характер поражения	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
Язва	5 (11,1%)	4 (9,3%)
Эрозия	15 (32%)	14 (32,5%)
Норма	25 (64%)	25 (58,2%)

- **Таблица 8.** Эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения до начала лечения по данным эндоскопического исследования через 6 мес. на фоне лечения бисфосфонатами

- **Table 8.** Erosive and ulcerous lesions of gastroduodenal zone before initiation of treatment based on patients' endoscopic findings after 6-month treatment with bisphosphonates

Характер поражения	Пациенты, принимающие алендронат в растворимой форме, n = 45	Пациенты, принимающие алендронат в виде нерастворяющейся таблетированной формы, n = 43
Язва	6 (13,3%)	6 (14%)
Эрозия	16 (35,5%)	17 (39,5%)
Норма	23 (51,2%)	20 (46,5%)

нерастворяющейся таблетированной формы, отмечалось увеличение количества пациентов с рефлюкс-эзофагитом степени А на 2,2%, степеней В, С и D на 2,4%. Также увеличилось количество случаев гастродуоденальной язвы на 2,2 и 4,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Число гастродуоденальных эрозий возросло на 3,5% в 1-й группе и на 7% во 2-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное применение у коморбидных пациентов бисфосфонатов и НПВП было связано с более тяжелыми симптомами и более высокой частотой повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, что свиде-

тельствует о необходимости внимания при применении нескольких пероральных препаратов. Симптомы были менее выражены у пациентов, получавших алендронат в растворимой форме (в виде буферного раствора), что указывает на важность выбора оптимального перорального бисфосфоната для каждого пациента. Сегодня в мире существует единственный препарат алендроновой кислоты в виде шипучей таблетки, образующий буферный раствор, – препарат Биносто 70 мг. Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в т. ч. и в России.

Поступила / Received 03.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021
Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

- Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6):1–7. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
- Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Наумов А.В. Коморбидный пациент – герой нашего времени. *Доктор.Ру. Амбулаторный прием*. 2014;(5 Suppl.): 31–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388315>.
- Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K., Yoon K.H., Hee H.T., Omar A.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:1937–1948. doi: 10.2147/JPR.S168188.
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Dömötör Z.R., Vörhendi N., Hanák L., Hegyi P., Kiss S., Csiki E. et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.
- Gong E.J., Jung K.W., Min Y.W., Hong K.S., Jung H.K., Son H.J. et al. Validation of the Korean Version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):91–99. doi: 10.5056/jnm18133.
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Yi C.H., Liu T.T., Hung J.S. et al. Predicting factors of recurrence in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819864549. doi: 10.1177/1756284819864549.
- Almadi M.A., Almousa M.A., Althwainy A.F., Altamimi A.M., Alamoudi H.O., Alshamrani H.S. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in a cohort of Saudi Arabians: a study of 1265 subjects. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):248–254. doi: 10.4103/1319-3767.136982.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Association of medications for lifestyle-related diseases with reflux esophagitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1507–1515. doi: 10.2147/TCRM.S114709.
- Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L. et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994–10999. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
- Knopp-Sihota J.A., Cummings G.G., Homik J., Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr*. 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Efficacy of alfacalcidol and alendronate on lumbar bone mineral density in osteoporotic patients using proton pump inhibitors. *Biomed Rep*. 2016;5(2):165–170. doi: 10.3892/br.2016.710.
- Ghirardi A., Scotti L., Vedova G.D., D'Oro L.C., Lapi F., Cipriani F. et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: a nested case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:5. doi: 10.1186/1471-230X-14-5.

References

- Gubanova G.V., Belyaeva YU.N., Shemetova G.N. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and management tactics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2015;(6):1–7. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
- Vertkin A.L., Khovasova N.O., Naumov A.V. A comorbid patient is a hero of our time. *Doktor.Ru. Ambulatornyy priem = Doctor.Ru. Outpatient Appointment*. 2014;(55): 31–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388315>.
- Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K., Yoon K.H., Hee H.T., Omar A.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:1937–1948. doi: 10.2147/JPR.S168188.
- Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1): 155–168. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Dömötör Z.R., Vörhendi N., Hanák L., Hegyi P., Kiss S., Csiki E. et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.
- Gong E.J., Jung K.W., Min Y.W., Hong K.S., Jung H.K., Son H.J. et al. Validation of the Korean Version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):91–99. doi: 10.5056/jnm18133.
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Yi C.H., Liu T.T., Hung J.S. et al. Predicting factors of recurrence in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819864549. doi: 10.1177/1756284819864549.
- Almadi M.A., Almousa M.A., Althwainy A.F., Altamimi A.M., Alamoudi H.O., Alshamrani H.S. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in a cohort of Saudi Arabians: a study of 1265 subjects. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):248–254. doi: 10.4103/1319-3767.136982.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Association of medications for lifestyle-related diseases with reflux esophagitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1507–1515. doi: 10.2147/TCRM.S114709.
- Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L. et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994–10999. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
- Knopp-Sihota J.A., Cummings G.G., Homik J., Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr*. 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2318-13-36.
- Asaoka D., Nagahara A., Hojo M., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K. et al. Efficacy of alfacalcidol and alendronate on lumbar bone mineral density in osteoporotic patients using proton pump inhibitors. *Biomed Rep*. 2016;5(2):165–170. doi: 10.3892/br.2016.710.
- Ghirardi A., Scotti L., Vedova G.D., D'Oro L.C., Lapi F., Cipriani F. et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: a nested case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:5. doi: 10.1186/1471-230X-14-5.

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Шафиева Алена Витальевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alyona.go123@gmail.com

Князев Никита Алексеевич, врач травматолог-ортопед, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; n.knuazev.bass@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Grade, Head of Endocrinology and Osteoporosis Department, Clinics of Samara State Medical University; 165B, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Expert in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva, 6th year Student of the Medical Faculty, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; alyona.go123@gmail.com

Nikita A. Kniazev, Traumatologist, Clinics of Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; n.knuazev.bass@gmail.com