

Кардиопротективные эффекты бисфосфоната алендроната у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом

С.Н. Шилов¹✉, newsib54@gmail.com, Е.Н. Березикова¹, А.А. Попова¹, Е.Н. Самсонова¹, А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², К.В. Копьева², А.В. Молоков¹, И.В. Яковлева¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Резюме

Введение. Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз имеют общие патофизиологические механизмы. **Цель.** Оценить влияние бисфосфоната алендроната на сердечно-сосудистые исходы у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом в процессе двухлетнего наблюдения.

Материалы и методы. Обследованы 112 женщин с коморбидной патологией, включающей остеопороз, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 24 мес. с оценкой комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий. Женщины были разделены на группы: в 1-ю (n = 59) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ИБС и СД 2-го типа, во 2-ю (n = 53) включены пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ИБС и СД 2-го типа назначался препарат алендроновой кислоты.

Результаты и обсуждение. По итогам двухгодичного наблюдения больные были разделены на две подгруппы: пациенты с благоприятным (n = 61) и неблагоприятным течением ИБС (n = 51). В течение проспективного наблюдения оценивались: частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, динамика функционального класса стенокардии напряжения, развитие ИМ, инсульта, фибрилляции предсердий, летальность. Выявлена значимая ассоциация терапии алендронатом с благоприятным течением ИБС (OR = 0,26; 95% CI = 0,18–0,57; p = 0,008), снижением риска развития ИМ (OR = 0,32; 95% CI = 0,11–0,87; p = 0,018) и утяжеления ФК стенокардии напряжения (OR = 0,4; 95% CI = 0,17–0,91; p = 0,014).

Заключение. Длительное (24 мес.) применение алендроната является эффективным и безопасным методом лечения ассоциированной патологии, представленной ИБС, СД 2-го типа и остеопорозом у женщин в постменопаузе, снижая риск развития инфаркта миокарда, утяжеления функционального класса стенокардии напряжения. Эти результаты позволяют рекомендовать более активно назначать алендронат для пациентов с остеопорозом с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз, бисфосфонаты, алендронат

Для цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Молоков А.В., Яковлева И.В. Кардиопротективные эффекты бисфосфоната алендроната у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Медицинский совет.* 2021;(7):78–86. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-78-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioprotective effects of alendronate bisphosphonate in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis

Sergey N. Shilov¹✉, newsib54@gmail.com, Ekaterina N. Berezikova¹, Anna A. Popova¹, Elena N. Samsonova¹, Alexander T. Teplakov², Elena V. Grakova², Kristina V. Kopeva², Aleksey V. Molokov¹, Inna V. Yakovleva¹

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus, cardiovascular diseases and osteoporosis are linked by common pathophysiological mechanisms. **Objective.** To evaluate the effect of alendronate bisphosphonate on cardiovascular outcomes in comorbid patients with ischemic heart disease (CHD) associated with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and osteoporosis during a two-year follow-up.

Materials and methods. A total of 112 women with comorbid pathology including osteoporosis, coronary artery disease, and type 2 diabetes were examined. The patients' condition was assessed at baseline and prospectively for 24 months with a combined endpoint assessment, including: mortality, readmission for cardiovascular diseases, the development of myocardial infarction (MI), stroke, atrial fibrillation. Women were divided into groups: group 1 (n = 59) included patients who received basic therapy for IHD and type 2 diabetes, group 2 (n = 53) included patients who, in addition to basic therapy for coronary artery disease and diabetes Type 2 was prescribed alendronic acid preparation.

Results and discussion. According to the results of two-year follow-up, the patients were divided into two subgroups: patients with a favorable (n = 61) and unfavorable course of coronary artery disease (n = 51). At the same time, during prospective observation, the following was assessed: the frequency of hospitalizations for cardiovascular diseases, the dynamics of the functional class (FC) of exertional angina, the development of MI, stroke, atrial fibrillation, and mortality. A significant association of alendronate therapy with a favorable course of ischemic heart disease (OR = 0.26; 95% CI = 0.18–0.57; p = 0.008), a decrease in the risk of MI (OR = 0.32; 95% CI = 0.11–0.87; p = 0.018) and worsening of FC of exertional angina (OR = 0.4; 95% CI = 0.17–0.91; p = 0.014).

Conclusion. Long-term (24 months) use of alendronate is an effective and safe method for the treatment of associated cardiovascular pathology, represented by coronary artery disease, type 2 diabetes and osteoporosis in postmenopausal women, reducing the risk of MI, worsening of FC of exertional angina. These results suggest a more aggressive prescription of alendronate for osteoporotic patients at very high cardiovascular risk.

Keywords: ischemic heart disease, diabetes mellitus, osteoporosis, bisphosphonates, alendronate

For citation: Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Samsonova E.N., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Molokov A.V., Yakovleva I.V. Cardioprotective effects of alendronate bisphosphonate in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(7):78–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-78-86.

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

ВВЕДЕНИЕ

И сахарный диабет, и сердечно-сосудистые заболевания, и остеопороз являются серьезными проблемами современного здравоохранения. Остеопороз – хроническое заболевание, которое характеризуется снижением костной массы и качества костей, что приводит к повышенному риску переломов. Возрастная потеря костной массы и дефицит эстрогенов являются основными причинами остеопороза. Снижение уровня эстрогенов связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. В нескольких клинических исследованиях изучалась взаимосвязь между атеросклерозом и остеопорозом [1–4]. Эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы и фармакологические агенты, которые способны предотвратить потерю костной массы, и, по-видимому, могут оказывать эффект замедления развития и прогрессирования атеросклероза.

Бисфосфонаты (БФ) являются эффективными ингибиторами резорбции костной ткани и чаще всего назначаются при лечении остеопороза. Уменьшение числа переломов при применении БФ сопровождается снижением смертности. В рандомизированном контролируемом исследовании “Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Recurrent Fracture Trial” (HORIZON-RFT) было показано, что внутривенное введение золедроновой кислоты значительно снижает общую смертность пациентов с переломом шейки бедра [5]. Два других наблюдательных исследования показали аналогичное снижение смертности при пероральном приеме БФ [6, 7]. Неясно, связано ли снижение смертности с уменьшением переломов бедра или с неза-

висимыми потенциальными терапевтическими эффектами БФ.

Новые данные показали, что БФ являются потенциальными средствами защиты сердца [8]. Некоторые исследования демонстрируют влияние БФ на процесс кальцификации артерий и, возможно, снижение риска сердечно-сосудистых событий [9–11]. Однако влияние БФ на сердечно-сосудистые исходы противоречиво. В исследовании HORIZON-RFT показано, что частота фибрилляции предсердий (ФП) была сопоставимой в группах получающих терапию БФ и без таковых [5]. Другое исследование “Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial” (HORIZON-PFT) показало, что ФП значительно чаще наблюдалась среди пациентов в группе лечения с БФ [12]. Другие наблюдательные исследования продемонстрировали, что использование БФ было связано с повышенным риском ФП и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [13, 14]. Есть также некоторые исследования, предполагающие нейтральное влияние БФ на сердечно-сосудистые исходы [15, 16].

В прошлые клинические исследования обычно не включались пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2) в анамнезе, поэтому безопасность и эффективность БФ у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском была неясной.

Настоящее исследование было направлено на оценку влияния алендроновой кислоты на сердечно-сосудистые исходы и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – причину коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с СД2 и остеопорозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 112 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с остеопорозом, ИБС и СД2. У всех пациенток, включенных в исследование, в анамнезе регистрировались ИБС, АГ – у 98 больных. Диагностику ИБС проводили на основании клинических данных, выявления признаков заболевания по данным нагрузочных тестов и коронароангиографии.

Критериями исключения пациенток из исследования являлись: онкологическая и ревматическая патология, эндокринные заболевания, за исключением СД2, прием глюкокортикоидов.

Для определения минеральной плотности кости применяли рентгенологическое исследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики снижения минеральной плотности костной ткани использовался Т-критерий; диагноз остеопороза определяли при показателе Т критерия < -2,5.

На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 24 мес. с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, фибрилляции предсердий. Женщины были разделены на группы: в 1-ю (n = 59) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ИБС и СД2, а во 2-ю (n = 53) – пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ИБС и СД2 назначался препарат алендроновой кислоты, относящийся к группе БФ, для лечения остеопороза (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих показателей был использован Н-критерий Краскела – Уоллеса. Для выявления вероятных предикторов (факторов, влияющих на формирование) неблагоприятного течения ИБС было проведено сравнительное изучение значений показателей исследованных переменных в группах: 1) с благоприятным течением и 2) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение периода наблюдения (2 года). Для отбора возможных предикторов или проверки влияния различных показателей использовалась оценка OR (oddsratio – отношение шансов) с границами доверительных интервалов (95% CI) и ошибкой первого рода (p) по критерию χ^2 Вальда (Wald's Chi-square).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных клинических характеристик у женщин было получено, что средний возраст, уровень гликированного гемоглобина, ФК стенокардии напряже-

ния, общий холестерин, индекс массы тела, длительность СД2, ИБС и менопаузы в исследованных группах были сопоставимы (табл. 1). По применяемым препаратам из соответствующих классов и дозировкам лекарственных средств, применяемых при лечении ИБС и СД2, исследованные группы также были сопоставимы.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика женщин исследованных групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of women of the study groups

Признак	Группа 1 Базисная терапия ИБС и СД2 (n = 59)	Группа 2 Базисная терапия ИБС и СД2 + алендронат (n = 53)
Возраст, лет	57,3 ± 4,3	58,4 ± 5,1
Длительность СД, лет	6,9 ± 4,2	7,1 ± 4,4
Длительность ИБС, лет	5,8 ± 3,0	6,1 ± 2,8
Гликированный гемоглобин, %	6,1 ± 0,2	6,1 ± 0,3
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 3,3	30,8 ± 3,7
ФК стенокардии напряжения, n (%): ФК 1 ФК 2 ФК 3	12 (20,3%) 26 (44,1%) 21 (35,6%)	12 (22,6%) 23 (43,4%) 18 (34,0%)
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 ± 0,5	4,6 ± 0,4
Т-критерий	-2,6 ± 0,09	-2,7 ± 0,12
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (20,3%)	10 (18,9%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (10,2%)	6 (11,3%)
АГ, n (%)	53 (89,8%)	45 (84,9%)
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	47 (79,7%)	42 (79,8%)
Сартаны, n (%)	12 (20,3%)	11 (20,8%)
β-адреноблокаторы, n (%)	49 (83,1%)	46 (86,8%)
Статины, n (%)	59 (100%)	53 (100%)
Нитраты, n (%)	23 (39,0%)	19 (35,85)
Антагонисты Са, n (%)	24 (40,7%)	18 (34,05)
Диуретики, n (%)	25 (42,4%)	21 (39,6%)
Бигуаниды, n (%)	54 (91,5%)	48 (90,6%)
иДПП-4, n (%)	25 (42,4%)	23 (43,3%)
иНГЛТ-2, n (%)	10 (16,9%)	10 (18,9%)
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	21 (35,6%)	17 (32,1%)
Инсулин, n (%)	16 (27,1%)	14 (26,4%)
Алендронат, n (%)	0	53 (100%)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, БФ – бисфосфонаты, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

С целью выявления возможной ассоциации изученных факторов с характером течения ИБС больные были разделены по итогам двухгодичного наблюдения на две подгруппы: группа А (n = 61) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (n = 51) – пациенты с неблагоприятным течением патологии (табл. 2). При этом

- **Таблица 2.** Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от характера течения ИБС
- **Table 2.** Clinical and demographic characteristics of patients depending on the course of CAD progression

Показатели	Благоприятное течение (группа А, n = 61)	Неблагоприятное течение (группа Б, n = 51)
Возраст, лет	57,9 ± 4,8	58,3 ± 4,5
Длительность СД, лет	6,9 ± 4,2	7,2 ± 4,2
Длительность ИБС, лет	5,7 ± 2,8	6,1 ± 3,1
Гликированный гемоглобин, %	6,2 ± 0,2	6,1 ± 0,3
ИМТ, кг/м ²	30,7 ± 3,9	31,2 ± 3,1
ФК стенокардии напряжения, n (%):		
ФК 1	15 (24,6%)	9 (17,6%)
ФК 2	27 (44,3%)	22 (43,1%)
ФК 3	19 (31,1%)	20 (39,3%)
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,6
T-критерий	-2,7 ± 0,1	-2,7 ± 0,0,8
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (16,4%)	12 (23,5%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,2%)	7 (17,7%)
АГ, n (%)	50 (82,0%)	48 (94,1%)
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	48 (78,7%)	41 (80,4%)
Сартаны, n (%)	13 (21,3%)	10 (19,6%)
β-адреноблокаторы, n (%)	51 (83,6%)	44 (86,3%)
Статины, n (%)	61 (100%)	51 (100%)
Нитраты, n (%)	21 (34,4%)	21 (41,2%)
Антагонисты Са, n (%)	23 (37,7%)	19 (37,3%)
Диуретики, n (%)	25 (41,0%)	21 (41,2%)
Бигуаниды, n (%)	54 (88,5%)	48 (94,1%)
иДПП-4, n (%)	26 (42,6%)	22 (43,1%)
иНГЛТ-2, n (%)	13 (21,3%)	7 (13,7%)
Препараты сульфонилмочевин, n (%)	22 (36,1%)	16 (31,4%)
Инсулин, n (%)	17 (27,9%)	13 (25,5%)
Алендронат, n (%)	37 (60,7%)	16 (31,4%)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, динамика ФК стенокардии напряжения, развитие ИМ, инсульта, нарушений ритма сердца, летальность.

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода (24 мес.) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания прогрессирования симптомов ИБС; отсутствие госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний; сохранение прежнего ФК стенокардии напряжения или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и развития фибрилляции предсердий.

Критерии неблагоприятного течения ИБС (группа Б): увеличение ФК стенокардии напряжения на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний 1 раз и более на протяжении 24 мес. наблюдения; летальность либо другие неблагоприятные клинические события (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), развитие фибрилляции предсердий.

У пациенток 1-й группы благоприятное течение ИБС отмечено у 24 человек (40,7%), из них с 1-м ФК стенокардии напряжения – 8 больных (66,7%), с 2-м ФК – 11 пациенток (42,3%) и с 3-м ФК – 5 человек (23,8%). У пациенток 2-й группы благоприятное течение зарегистрировано у 37 человек (69,8%), из них с 1-м ФК стенокардии напряжения – 7 больных (58,3%), с 2-м ФК – 16 пациенток (69,6%) и с 3-м ФК – 14 человек (77,8%). Следовательно, у пациенток 2-й группы благоприятное течение существенно ($p < 0,05$) чаще регистрировалось в случае исходных 2–3-го ФК стенокардии напряжения по сравнению с больными 1-й группы. Табл. 3 показывает количество событий, отношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал в течение периода двухлетнего наблюдения в группах 1 и 2. Выявлена значимая ассоциация терапии БФ (алендроновой кислотой) с благоприятным течением ИБС ($OR = 0,26$; 95% CI = 0,18–0,57; $p = 0,008$), снижением риска развития ИМ ($OR = 0,32$; 95% CI = 0,11–0,87; $p = 0,018$) и прогрессирования ФК стенокардии напряжения ($OR = 0,4$; 95% CI = 0,17–0,91; $p = 0,014$). Также при применении алендроновой кислоты из группы бисфосфонатов реже регистрировались случаи инсультов и развития фибрилляции предсердий, однако эти данные были недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном нами исследовании продемонстрировано значительное снижение кумулятивной частоты комбинированной конечной точки (включающей ИМ, прогрессирование ФК стенокардии напряжения, инсульт, госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием и смертность от кардиоваскулярных причин)

● **Таблица 3.** Влияние бисфосфонатов на развитие сердечно-сосудистых событий
 ● **Table 3.** Effect of bisphosphonates on the risk of cardiovascular events

Исход	Группа 2 Базисная терапия ИБС и СД2 + АК (n = 53)	Группа 1 Базисная терапия ИБС и СД2 (n = 59)	OR (95% CI)	p
Сердечно-сосудистая смертность	2	3	0,73 (0,12–4,56)	0,36
Неблагоприятное течение ИБС	16	37	0,26 (0,18–0,57)	0,008
Инфаркт миокарда	6	17	0,32 (0,11–0,87)	0,018
Инсульт	2	8	0,25 (0,05–1,24)	0,11
Фибрилляция предсердий	6	9	0,71 (0,23–2,15)	0,21
Прогрессирование ФК стенокардии напряжения	12	25	0,4 (0,17–0,91)	0,014

АК – алендроновая кислота, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, OR – oddsratio (отношение шансов), 95% CI – 95%-ный доверительный интервал.

у пациенток с ИБС, ассоциированной с СД2 и остеопорозом, на фоне проведения профилактической патогенетической терапии пероральным БФ алендронатом в сравнении с аналогичной группой больных, не принимавших БФ. При применении алендроната значительно снижается риск развития ИМ и утяжеление ФК стенокардии напряжения.

После публикации исследования HORIZON-RFT, которое показало снижение риска смерти на 28% и сердечно-сосудистых событий на 11% у пациентов, получавших золедроновую кислоту ежегодно, интерес к взаимосвязи между БФ и их сердечно-сосудистыми эффектами еще больше возрос [5]. Исследования, посвященные изучению влияния БФ на сердечно-сосудистую систему у больных с СД2, немногочисленны. Большинство эпидемиологических исследований, которые подтвердили защитные эффекты лечения БФ в отношении риска сердечно-сосудистых катастроф, исключали пациентов, которые имели длительный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний или сопутствующий СД2 [17, 18]. Таким образом, наше исследование может помочь заполнить пробел в доказательствах в отношении этих особых групп пациентов, которые имеют очень высокий риск дальнейших сердечно-сосудистых событий.

Несколько экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали противоречивые результаты о влиянии БФ на сердечно-сосудистые события. Результаты нашего исследования для основных комбинированных конечных точек (прогрессирование стенокардии напряжения, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть) продемонстрировали, что использование БФ алендроната снижало риск развития указанных событий в течение 24-месячного периода наблюдения. При этом некоторые предыдущие исследования показали, что лечение БФ было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Использование БФ было связано с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда у пациентов с переломом шейки бедра [13]. Это расхождение между результатами может быть объяснено тем, что пациенты в данном исследовании состояли в основном из пожилых мужчин. Предыдущее исследование с использованием тай-

ваньской базы данных показало более высокий риск ОИМ при применении алендроната у пациентов, у которых в анамнезе были сердечно-сосудистые события [19]. Данные других исследований продемонстрировали, что БФ снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний [11, 20], и некоторые обсервационные исследования подтвердили возможность снижения риска ОИМ [17, 21].

Что касается госпитализации по поводу ФП, то данное событие чаще наблюдалось среди пациентов, получавших золедроновую кислоту более 3 мес. в HORIZON-RFT [12]. Наши результаты расходятся с предыдущими исследованиями, которые выявили более высокий риск ФП среди пользователей алендроната по сравнению с лицами, не принимающими БФ [22, 23]. В недавнем метаанализе 58 рандомизированных контролируемых исследований авторы пришли к выводу, что золедроновая кислота может незначительно повышать риск ФП [24]. Напротив, предыдущее итальянское исследование не показало никаких доказательств повышенного риска ФП у пациентов, получавших пероральные БФ, среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Возможные объяснения расхождений могут зависеть от доли пожилых пациентов и от различий в дизайне исследований. В наше исследование включались пациенты с длительным анамнезом ИБС, ассоциированной с СД2. Возможные механизмы повышенного риска ФП при применении БФ могут быть связаны с изменением экспрессии белков, контролирующих кальций саркоэндоплазматического ретикулула в кардиомиоцитах [26].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что терапия БФ снижает риск не только перелома при остеопорозе, но и смерти от всех причин. Анализ датского когортного исследования продемонстрировал повышение выживаемости у пациентов, получавших БФ после перелома шейки бедра [27]. Кроме того, эти результаты также согласуются с 28%-ным снижением риска смертности в HORIZON-RFT [5]. Однако недавний метаанализ 38 рандомизированных контролируемых исследований применения БФ показал, что терапия данным классом препаратов не ассоциируется со снижением общей смертности, и они могут быть рекомендованы только для предотвращения переломов [28]. Различия в результатах исследо-

ваний, вероятно, обусловлены отличиями в исходных характеристиках между группами, получавшими лечение БФ, и группами, которым БФ не назначались.

Есть несколько возможных объяснений влияния алендроната на прогноз выживаемости у пациенток с ИБС с СД2. Наиболее очевидным объяснением могло бы стать снижение количества повторных переломов. Однако наблюдалось снижение только на 8% риска повторных переломов при применении золедроновой кислоты [29]. Исследование также показало, что пациентки, получавшие золедроновую кислоту, имели более низкий риск смерти от пневмонии и аритмии. Другое возможное объяснение снижения риска смертности может быть связано со снижением скорости потери костной массы. Быстрая потеря костной массы ассоциируется с повышенной смертностью как среди пожилых людей, так и среди пациенток, перенесших переломы [30]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что БФ оказывают кардиопротективные эффекты [31, 32]. В недавнем клиническом исследовании показано, что назначение золедроновой кислоты женщинам с остеопенией каждые 18 мес. в течение 6 лет значительно снизило риск инфаркта миокарда и рака молочной железы [33]. Потенциальные патогенетические механизмы, посредством которых БФ способны уменьшать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом, ИБС и ХСН, включают в себя индукцию апоптоза макрофагов, ингибирование фагоцитоза макрофагами липопротеидов низков плотности и предотвращение трансформации их в пенные клетки, снижение уровня холестерина путем ингибирования мевалонового пути [8]. В исследовании на мышах комбинация БФ и статинов эффективно ингибировала патогенные белки и увеличивала продолжительность жизни [34].

В нашем исследовании присутствуют некоторые ограничения. В частности, мы не могли в полной мере оценить приверженность пациенток к лечению, но предположили, что больные придерживались своего лечения. В России, как и в других странах, низкая приверженность наиболее актуальна для терапии пероральными БФ. Так, в проспективном многоцентровом исследовании применения алендроновой кислоты в таблетированной форме 70 мг 1 раз в неделю в течение двух лет у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 6 мес. от лечения отка-

зались 46% из них, а через два года продолжало терапию не более 30% [35]. В исследовании А. Coorer et al. сделаны аналогичные выводы: через 6 мес. лечения таблетированным алендронатом в дозировке 70 мг 1 раз в неделю продолжали прием не более 40% больных [36]. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при применении пероральных БФ и отсутствие мотивации пациенток были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии остеопороза.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке присутствует форма алендроната в виде шипучих таблеток, растворимых в воде (Биносто, швейцарская SwissCo Service AG). Солюбилизированный в буферном растворе алендронат в значительно меньшей степени контактирует со слизистой пищевода и желудка, минимизируя контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, что в итоге уменьшает местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Благодаря низкой частоте развития нежелательных явлений и удобной для приема фармакологической форме, способствующим повышению комплаентности лечения, буферный раствор алендроната в растворимых шипучих таблетках может быть предпочтителен у больных с остеопорозом.

ВЫВОДЫ

Таким образом, длительное (24 мес.) профилактическое использование орального БФ алендроната является эффективным и безопасным методом лечения ИБС, ассоциированной с СД2 и остеопорозом у женщин в постменопаузе. При этом у пациенток на фоне лечения БФ регистрировалось снижение риска ИМ, утяжеление ФК стенокардии напряжения, а также меньшая потребность в госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями при длительном наблюдении. Эти результаты могут помочь клиницистам более активно назначать антиостеопоротические препараты для пациенток с остеопорозом с очень высоким сердечно-сосудистым риском.



Поступила / Received 25.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106(3):273–278. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
2. Laroche M., Pécourneau V., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):427–432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
3. Sprini D., Rini G.B., Stefano L.D., Cianferotti L., Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(2):117–119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285139/>.
4. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):6–13. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
5. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
6. Beaupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A., Maksymowych W.P., Bell N.R., Jubя A.G., Majumdar S.R. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):983–991. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2.
7. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S., March L.M., Simpson J.M., Cumming R.G., Seibel M.J. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2551–2556. doi: 10.1007/s00198-010-1444-6.
8. Santos L.L., Cavalcanti T.B., Bandeira F.A. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2012;5:47–54. doi: 10.4137/CMED.S10007.

9. Асланян Н.С., Бланкова З.Н., Виценья М.В., Михайлов Г.В., Кулев Б.Д., Ареев Ф.Т. Взаимосвязь артериального кальциноза и остеопороза. Влияние терапии бисфосфонатами на сосудистую стенку. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(5):151–160. doi: 10.18087/rhj.2016.3.2215.
10. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, Inazu T, Sakai K, Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(23):2327–2335. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534.
11. Kranenburg G, Bartsra J.W., Weijmans M., de Jong P.A., Mali W.P., Verhaar H.J. et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;252:106–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.
12. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
13. Pittman C.B., Davis L.A., Zeringue A.L., Caplan L., Wehmeier K.R., Scherrer J.F. et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):43–51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.021.
14. Herrera L., Leal I., Lapi F., Schuemie M., Arcoraci V., Cipriani F. et al. Risk of atrial fibrillation among bisphosphonate users: a multicenter, population-based, Italian study. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1499–1506. doi: 10.1007/s00198-014-3020-y.
15. Grosso A., Douglas I., Hingorani A., MacAllister R., Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4720. doi: 10.1371/journal.pone.0004720.
16. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L., Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(5):335–342. doi: 10.1007/s00223-010-9349-0.
17. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):271–277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5.
18. Hartle J.E., Tang X., Kirchner H.L., Bucaloiu I.D., Sartorius J.A., Pogrebnaya Z.V. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):636–644. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037.
19. Huang W.F., Tsai Y.W., Wen Y.W., Hsiao F.Y., Kuo K.N., Tsai C.R. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause*. 2010;17(1):57–63. doi: 10.1097/gme.0b013e3181b34749.
20. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
21. Wolfe F., Bolster M.B., O'Connor C.M., Michaud K., Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):984–991. doi: 10.1002/jbmr.1792.
22. Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med*. 2009;265(5):581–592. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x.
23. Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A., Arbab-Zadeh A., Walker M.D., Mukherjee D. et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1815–1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008.
24. Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., Kim C.A., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122646. doi: 10.1371/journal.pone.0122646.
25. Kirchmayer U., Sorge C., Sultana J., Lapi F., Onder G., Agabiti N. et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619838138. doi: 10.1177/2042098619838138.
26. Kemeny-Suss N., Kasneci A., Rivas D., Afilalo J., Komarova S.V., Chalifour L.E., Duque G. Alendronate affects calcium dynamics in cardiomyocytes in vitro. *Vasc Pharmacol*. 2009;51(5–6):350–358. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.002.
27. Bondo L., Eiken P., Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients – a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):245–252. doi: 10.1007/s00198-012-2024-8.
28. Cummings S.R., Lui L.Y., Eastell R., Allen I.E. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1491–1500. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779.
29. Colon-Emeric C.S., Mesenbrink P., Lyles K.W., Pieper C.F., Boonen S., Delmas P. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91–97. doi: 10.1359/jbmr.090704.
30. Bliuc D., Tran T., van Geel T., Adachi J.D., Berger C., van den Bergh J. et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates: a mediation analysis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2001–2011. doi: 10.1002/jbmr.3816.
31. Kanazawa I., Yamaguchi T., Hayashi K., Takase H., Shimizu T., Sugimoto T. Effects of treatment with risedronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):519–524. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6dfc.
32. D'Ascenzo F., Agostoni P., Abbate A., Castagno D., Lipinski M.J., Vetrovec G.W. et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.065.
33. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
34. Varela I., Pereira S., Ugalde A.P., Navarro C.L., Suarez M.F., Cau P. et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: 10.1038/nm1786.
35. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2014;4(2):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
36. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.

References

1. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106(3):273–278. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
2. Laroche M., Pécourneau V., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427–432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
3. Sprini D., Rini G.B., Stefano L.D., Cianferotti L., Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(2):117–119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285139/>.
4. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V., Popova A.A., Berezikova E.N., Grakova E.V. et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudisty hzabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):6–13. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
5. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
6. Beaupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A., Maksymowych W.P., Bell N.R., Jubay A.G., Majumdar S.R. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):983–991. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2.
7. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S., March L.M., Simpson J.M., Cumming R.G., Seibel M.J. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2551–2556. doi: 10.1007/s00198-010-1444-6.
8. Santos L.L., Cavalcanti T.B., Bandeira F.A. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:47–54. doi: 10.4137/CMED.S10007.
9. Aslanyan N.S., Blankova Z.N., Vitsenya M.V., Mihailov G.V., Kulev B.D., Ageev F.T. Interrelationship of arterial calcinosis and osteoporosis. The effect of bisphosphonate therapy on the vascular wall. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal*. 2016;3(15):151–160. (In Russ.) doi: 10.18087/rhj.2016.3.2215.
10. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, Inazu T, Sakai K, Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(23):2327–2335. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534.

11. Kranenburg G., Bartstra J.W., Weijmans M., de Jong P.A., Mali W.P., Verhaar H.J. et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;252:106–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.
12. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
13. Pittman C.B., Davis L.A., Zeringue A.L., Caplan L., Wehmeier K.R., Scherrer J.F. et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):43–51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.021.
14. Herrera L., Leal I., Lapi F., Schuemie M., Arcoraci V., Cipriani F. et al. Risk of atrial fibrillation among bisphosphonate users: a multicenter, population-based, Italian study. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1499–1506. doi: 10.1007/s00198-014-3020-y.
15. Grosso A., Douglas I., Hingorani A., MacAllister R., Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4720. doi: 10.1371/journal.pone.0004720.
16. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L., Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(5):335–342. doi: 10.1007/s00223-010-9349-0.
17. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):271–277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5.
18. Hartle J.E., Tang X., Kirchner H.L., Bucaloiu I.D., Sartorius J.A., Pogrebnaya Z.V. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):636–644. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037.
19. Huang W.F., Tsai Y.W., Wen Y.W., Hsiao F.Y., Kuo K.N., Tsai C.R. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause*. 2010;17(1):57–63. doi: 10.1097/gme.0b013e3181b34749.
20. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
21. Wolfe F., Bolster M.B., O'Connor C.M., Michaud K., Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):984–991. doi: 10.1002/jbmr.1792.
22. Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med*. 2009;265(5):581–592. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x.
23. Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A., Arbab-Zadeh A., Walker M.D., Mukherjee D. et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1815–1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008.
24. Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., Kim C.A., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122646. doi: 10.1371/journal.pone.0122646.
25. Kirchmayer U., Sorge C., Sultana J., Lapi F., Onder G., Agabiti N. et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619838138. doi: 10.1177/2042098619838138.
26. Kemeny-Suss N., Kasneci A., Rivas D., Afילו J., Komarova S.V., Chalifour L.E., Duque G. Alendronate affects calcium dynamics in cardiomyocytes in vitro. *Vasc Pharmacol*. 2009;51(5–6):350–358. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.002.
27. Bondo L., Eiken P., Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients – a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):245–252. doi: 10.1007/s00198-012-2024-8.
28. Cummings S.R., Lui L.Y., Eastell R., Allen I.E. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1491–1500. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779.
29. Colon-Emeric C.S., Mesenbrink P., Lyles K.W., Pieper C.F., Boonen S., Delmas P. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91–97. doi: 10.1359/jbmr.090704.
30. Bliuc D., Tran T., van Geel T., Adachi J.D., Berger C., van den Bergh J. et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates: a mediation analysis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2001–2011. doi: 10.1002/jbmr.3816.
31. Kanazawa I., Yamaguchi T., Hayashi K., Takase H., Shimizu T., Sugimoto T. Effects of treatment with risendronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):519–524. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6dfe.
32. D'Ascenzo F., Agostoni P., Abbate A., Castagno D., Lipinski M.J., Vetrovec G.W. et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.065.
33. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;79(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
34. Varela I., Pereira S., Ugalde A.P., Navarro C.L., Suarez M.F., Cau P. et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: 10.1038/nm1786.
35. Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;(4):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
36. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.

Информация об авторах:

Шилов Сергей Николаевич, д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0002-7777-6419; newsib54@gmail.com

Березикова Екатерина Николаевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0002-9630-0213; berezikova@ngs.ru

Попова Анна Александровна, д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0003-2645-162X; ann24@ngs.ru

Самсонова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0001-6986-7305; elena-samsonova@mail.ru

Тепляков Александр Трофимович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0003-0721-0038; vgelen1970@gmail.com

Гракова Елена Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0003-4019-3735; gev@cardio-tomsk.ru

Копьева Кристина Васильевна, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0002-2285-6438; kristin-kop@inbox.ru

Молоков Алексей Валентинович, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0001-8718-2801; alex-molokov@mail.ru

Яковлева Инна Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0003-4712-2315; adrenalin21@mail.ru

Information about the authors:

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0002-7777-6419; newsib54@gmail.com

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0002-9630-0213; berezikova@ngs.ru

Anna A. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0003-2645-162X; ann24@ngs.ru

Elena N. Samsonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathological Physiology and clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0001-6986-7305; elena-samsonova@mail.ru

Alexander T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Scientist, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0003-0721-0038; vgelen1970@gmail.com

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0003-4019-3735; gev@cardio-tomsk.ru

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0002-2285-6438; kristin-kop@inbox.ru

Aleksey V. Molokov, Assistant of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0001-8718-2801; alex-molokov@mail.ru

Inna V. Yakovleva, Assistant of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0003-4712-2315; adrenalin21@mail.ru