

# Влияние терапии бисфосфонатами на снижение риска кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом у женщин в постменопаузе

А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, Е.Н. Березикова<sup>2</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, А.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Н. Самсонова<sup>2</sup>, И.В. Яковлева<sup>2</sup>, А.В. Молоков<sup>2</sup>, Е.В. Гракова<sup>1</sup>, К.В. Копьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить эффективность пероральных бисфосфонатов (БФ) алендроната и ибандроната для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и остеопорозом (ОП) в процессе 12-месячного проспективного наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 86 женщин с ОП, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД 2-го типа: в 1-ю группу ( $n=52$ ) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ХСН; во 2-ю группу ( $n=34$ ) включены пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ХСН назначались препараты алендроновой и ибандроновой кислот для лечения ОП. С целью выявления возможности ассоциации изученных факторов с характером течения СН больные разделены по итогам годичного наблюдения на две подгруппы: подгруппа А ( $n=49$ ) – пациенты с благоприятным течением заболевания и подгруппа Б ( $n=37$ ) – пациенты с неблагоприятным течением патологии.

**Результаты и обсуждение.** Через 12 мес в группе женщин, получавших терапию БФ, выявлено значимое снижение уровней предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$  по сравнению с исходными показателями. Выявлены значимые ассоциации уровней NT-proBNP ( $p=0,02$ ) и исследованных цитокинов ( $p=0,01$ ) с неблагоприятным течением ХСН. Также выявлена значимая ассоциация терапии БФ с благоприятным течением ХСН ( $p=0,01$ ). Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года при лечении ХСН препаратами базисной терапии с дополнительной терапией ОП БФ значимо ( $p=0,0025$ ) ниже, чем лечение больных с ХСН только базисной терапией и не принимавших БФ для лечения ОП.

**Заключение.** У женщин в постменопаузе с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией (ХСН, СД 2-го типа и ОП) профилактическая терапия оральными БФ алендронатом и ибандронатом эффективна, снижает риск прогрессирования ХСН, ингибирует медиаторы воспаления, положительно влияет на комбинированные конечные точки коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, сахарный диабет, остеопороз, бисфосфонаты.

*Для цитирования:* Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Влияние терапии бисфосфонатами на снижение риска кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом у женщин в постменопаузе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000162

## The effect of bisphosphonate therapy on reducing the risk of cardiovascular complications associated with chronic heart failure, type 2 diabetes and osteoporosis in postmenopausal women

А.Т. Teplyakov<sup>1</sup>, Е.Н. Berezikova<sup>2</sup>, S.N. Shilov<sup>2</sup>, А.А. Popova<sup>2</sup>, Е.Н. Samsonova<sup>2</sup>, I.V. Yakovleva<sup>2</sup>, А.В. Molokov<sup>2</sup>, Е.В. Grakova<sup>1</sup>, К.В. Kopeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**Aim.** To study the effectiveness of oral alendronate and ibandronate bisphosphonates for the prevention of cardiovascular complications in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis during a 12-month prospective observation.

**Materials and methods.** The study included 86 women with osteoporosis, chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes: the 1<sup>st</sup> group ( $n=52$ ) included patients who received basic therapy for heart failure; the 2<sup>nd</sup> group ( $n=34$ ) included patients who, in addition to the basic therapy of heart failure, were prescribed alendronic and ibandronic acid preparations for the treatment of osteoporosis. In order to identify the possibility of associating the studied factors with the nature of the course of heart failure, the patients were divided according to the results of a one-year follow-up into two subgroups: subgroup А ( $n=49$ ) – patients with a favorable course of the disease and subgroup В ( $n=37$ ) – patients with an unfavorable course of pathology.

**Results and discussion.** After 12 months, a significant decrease in the levels of cerebral natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-1 $\beta$  was found in the group of women treated with bisphosphonates compared to baseline. Significant associations of NT-proBNP levels ( $p=0.02$ ) and the studied cytokines ( $p=0.01$ ) with an unfavorable course of heart failure were revealed. A significant association of bisphosphonate therapy with a favorable course of heart failure ( $p=0.01$ ) was also revealed. The probability of developing adverse cardiovascular events during the year in the treatment of heart failure with basic therapy drugs with additional therapy of osteoporosis with bisphosphonates is significantly ( $p=0.0025$ ) lower than the treatment of patients with heart failure with only basic therapy and not taking bisphosphonates for the treatment of osteoporosis.

**Conclusion.** In postmenopausal women with associated cardiovascular pathology (CHF, type 2 diabetes and osteoporosis), prophylactic therapy with oral alendronate and ibandronate oral bisphosphonates is effective, reduces the risk of progression of heart failure, inhibits inflammatory mediators, positively affects the combined endpoints of comorbid cardiovascular pathology.

*Keywords: heart failure, diabetes mellitus, osteoporosis, bisphosphonates.*

*For citation: Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., et al. The effect of bisphosphonate therapy on reducing the risk of cardiovascular complications associated with chronic heart failure, type 2 diabetes and osteoporosis in postmenopausal women. Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000162*

АГ – артериальная гипертензия  
 БФ – бисфосфонаты  
 ДИ – доверительный интервал  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
 ИЛ-1 – интерлейкин-1  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КИМ – комплекс интима–медиа  
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
 ОП – остеопороз

ОПП – остеопоротические переломы  
 ОХС – общий холестерин  
 СД – сахарный диабет  
 СН – сердечная недостаточность  
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ФК – функциональный класс  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ШОКС – шкала оценки клинического состояния  
 NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида  
 OPG – остеопротегерин  
 OR – отношение шансов (odds ratio)

## Введение

Сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ассоциируемые с нарушениями минерального обмена костной ткани с развитием остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых инцидентов, таких как прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульты, а также смертности, повышая их в 2–4 раза [1–7].

Многими исследователями показана взаимосвязь аортального, артериального кальциноза, избыточного отложения кальция в атеросклеротических бляшках со снижением костной массы и остеопоротическими переломами (ОПП) костей у пациентов обоего пола [3, 5, 6, 10].

В настоящее время установлено, что общими механизмами развития для атеросклероза, ИБС, ХСН, СД 2-го типа и ОП являются: костный морфогенный белок, регуляторная система RANKL/RANK/остеопротегерин (OPG), окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), С-реактивный протеин, остеоиммунные модуляторы – про-

воспалительные цитокины [интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )], окислительный стресс, макрофагальный колониестимулирующий фактор, дефицит эстрогенов [5, 6, 11–13]. При атеросклерозе процесс воспаления сопровождается повреждением эндотелия, миграцией субпопуляции гладкомышечных клеток (calcifying vascular cells) во внутреннюю артериальную оболочку, активацией локальных макрофагов к фагоцитозу ЛПНП с их трансформацией в пенные клетки, формированием атеросклеротической бляшки и развитием ишемии миокарда [10, 12].

В костной ткани эти же медиаторы воспаления стимулируют пролиферацию и резорбтивную активацию остеокластов, индуцируя остеопоротическое ремоделирование [12]. Предполагается, что у пациентов с кардиоваскулярной патологией окисленные ЛПНП могут стимулировать экспрессию моноцитарного хемотаксического фактора и макрофагального колониестимулирующего фактора эндотелиоцитами, которые вызывают дифференцировку остеокластов, приводящую к снижению минеральной плотности костной ткани с развитием ОП [6, 13]. Кроме того, важную роль в патогенезе снижения минеральной плотности костной ткани может играть атеросклеротическое поражение мелких артерий микроциркуляторного русла, обеспечивающего кровоснабжение костной ткани [10, 14].

Остеопоротические переломы костей (в частности, бедра) представляют серьезную проблему общественного здравоохранения [15] с прогнозируемым ежегодным увеличением на 50% (примерно до 450 тыс.) переломов к 2025 г. в США [16]. По оценкам экспертов, финансовые затраты на лечение только переломов шейки бедра в 2005 г. в США составили 12 млрд долларов; к 2025 г. ожидается увеличение затрат на лечение на 49%. При этом происходят снижение качества жизни пациентов и инвалидизация, вызванные ограничениями при ходьбе и передвижении и потребностями в уходе [17]. Высокий уровень смертности не только сохраняется в течение первого года, но и увеличивается более чем в 2 раза в течение 10 лет после ОПП [18, 19]. Многие исследователи признают, что хроническое системное воспаление

### Сведения об авторах:

*Тепляков Александр Трофимович* – д.м.н., проф., гл.н.с. НИИ кардиологии ТНИМЦ; ORCID: 0000-0003-0721-0038

*Березикова Екатерина Николаевна* – д.м.н., доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «НГМУ»; ORCID: 0000-0002-9630-0213

*Попова Анна Александровна* – д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «НГМУ»; ORCID: 0000-0003-2645-162X

*Самсонова Елена Николаевна* – д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «НГМУ»; ORCID: 0000-0001-6986-7305

*Яковлева Инна Владимировна* – ассистент каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «НГМУ»; ORCID: 0000-0003-4712-2315

*Молоков Алексей Валентинович* – ассистент каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «НГМУ»; ORCID: 0000-0001-8718-2801

*Гракова Елена Викторовна* – д.м.н., в.н.с. отд-ния патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ; ORCID: 0000-0003-4019-3735

*Копьева Кристина Васильевна* – лаборант-исследователь отд-ния патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ; ORCID: 0000-0002-2285-6438

### Контактная информация:

*Шилов Сергей Николаевич* – д.м.н., доц. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «НГМУ»; тел.: +7(913)986-69-82; e-mail: newsib54@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7777-6419

играет важнейшую роль в патогенезе развития кардиоваскулярных событий, ассоциированных с ОП, и является основным фактором риска переломов шейки бедра [20–22].

Понимание биологической общности патогенетических процессов кальциноза артерий, аорты с формированием атеросклеротической бляшки и нарушений минерального обмена костной ткани позволило исследователям показать, что бисфосфонаты (БФ) являются наиболее эффективными препаратами для терапии ОП, атеросклероза и артериального кальциноза, обеспечивающих снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23–29].

В сравнительно ранних исследованиях S. Adami и соавт. (2000) показали, что внутривенное профилактическое использование БФ обеспечивало снижение содержания в крови ЛПНП и увеличение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [23]. В нескольких небольших клинически контролируемых исследованиях БФ этидроната установлено позитивное влияние его на комбинированные конечные точки развития атеросклероза и СД 2-го типа, по критериям регресса толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий [24], кальциноза коронарных артерий [25] и кальцификации аорты [26]. Однако остается неясным вопрос, касающийся стабильности атеросклеротической бляшки на фоне терапии БФ. Предполагается стабилизирующее влияние БФ на состояние атеросклеротических бляшек, обусловленное прежде всего их противовоспалительным эффектом.

Вместе с тем солидные клинически контролируемые рандомизированные исследования с БФ, предназначенные для изучения их влияния на клинические конечные точки (по мнению ведущих экспертов Массачусетского центра США), в настоящее время отсутствуют [27].

Эпидемиологические исследования обнаружили важный факт снижения риска острого инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта у пациентов, принимавших БФ в течение 2 лет по поводу ОПП шейки бедра, по сравнению с пациентами, не принимавшими профилактически БФ [28]. В ретроспективном популяционном исследовании P.Y. Lu и соавт. (2011) продемонстрировали обратную дозозависимую взаимосвязь БФ алендроната в эффективном предотвращении риска развития кардиоваскулярных осложнений (острого ИМ, инсульта) [29].

В то же время в некоторых клинических и экспериментальных исследованиях, а также метаанализах по изучению влияния БФ на риск клинических сердечно-сосудистых событий не подтверждена клиническая эффективность БФ в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Все это послужило предпосылкой для изучения влияния БФ у пациентов с ХСН, коморбидной с СД 2-го типа и ОП, на развитие сердечно-сосудистых осложнений в процессе длительного (12 мес) проспективного клинически контролируемого исследования.

## Материалы и методы

В исследование включены 86 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с ОП, ХСН и СД 2-го типа. У всех пациенток, включенных в исследование, в анамнезе регистрировались ИБС, у 77 – артериальная гипертензия (АГ). Диагностику ХСН проводили на основании клинических данных, на выявлении признаков заболевания по данным эхокардиографии и по уровню предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Критерии не включения пациентов в исследование: онкологическая и ревматологическая патология, эндокринные заболевания (за исключением СД 2-го типа), приемом глюкокортикоидов, наличие имплантированных устройств.

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

Признак	Группа 1 – базисная терапия ХСН (n=52)	Группа 2 – базисная терапия ХСН + БФ (n=34)
Возраст, годы, $M \pm m$	60,2 $\pm$ 3,7	58,3 $\pm$ 5,7
Длительность СД, годы, $M \pm m$	7,8 $\pm$ 3,7	7,1 $\pm$ 3,2
Гликированный гемоглобин, %, $M \pm m$	6,2 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 0,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm m$	30,4 $\pm$ 2,3	31,6 $\pm$ 2,7
ФК ХСН, n (%):		
II	24 (46,1)	17 (50,0)
III	20 (38,5)	12 (35,3)
IV	8 (15,4)	5 (14,7)
ХСН, n (%):		
с сохраненной ФВ ЛЖ	30 (57,7)	19 (55,9)
с промежуточной ФВ ЛЖ	22 (42,3)	15 (44,1)
ШОКС, баллы, $M \pm m$	7,3 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,5
ФВ ЛЖ, %, $M \pm m$	50,3 $\pm$ 4,2	52,1 $\pm$ 4,7
ОХС, ммоль/л, $M \pm m$	4,3 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6
Т-критерий, $M \pm m$	-2,6 $\pm$ 0,11	-2,7 $\pm$ 0,14
ИМ, n (%)	9 (17,3)	6 (17,6)
ОНМК, n (%)	5 (9,6)	3 (8,8)
АГ, n (%)	46 (88,5)	31 (91,2)
Медикаментозное лечение, n (%):		
иАПФ	49 (94,2)	31 (91,2)
сартаны	3 (5,8)	3 (8,8)
$\beta$ -адреноблокаторы	45 (86,5)	28 (82,4)
антагонисты минералокортикоидных рецепторов	19 (36,5)	11 (32,4)
диуретики	17 (32,7)	10 (29,4)
статины	51 (100)	34 (100)
бигуаниды	41 (78,8)	25 (73,5)
идПП-4	17 (32,7)	12 (35,3)
препараты сульфонилмочевины	22 (42,3)	15 (44,1)
инсулин	12 (23,1)	9 (25,5)
БФ	0	34 (100)

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

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 ОП определяли при показателе Т-критерия менее -2,5. Определение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , NT-proBNP и OPG в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Все пациенты с ХСН, включенные в исследование, разделены на группы по функциональным классам (ФК) с использованием теста с 6-минутной ходьбой и с вычислением

баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС; в модификации В.Ю. Мареева, 2001 г.).

На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН. Женщины разделены на группы: в 1-ю группу ( $n=52$ ) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ХСН, во 2-ю группу ( $n=34$ ) включены пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ХСН назначались препараты алендроновой кислоты и ибандроновой кислоты, относящиеся к группе БФ, для лечения ОП (табл. 1). Алендронат принимали 20 пациенток по 70 мг 1 раз в неделю, ибандронат – 14 больных по 150 мг 1 раз в месяц. По применяемым препаратам из соответствующих классов и дозировкам лекарственных средств при лечении ХСН и СД 2-го типа исследованные группы были сопоставимы.

С целью выявления возможной ассоциации изученных факторов с характером течения СН больные разделены по итогам годичного наблюдения на две подгруппы: подгруппа А ( $n=49$ ) – пациенты с благоприятным течением заболевания – и подгруппа Б ( $n=37$ ) – пациенты с неблагоприятным течением патологии (табл. 2). При этом в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу СН, динамика ФВ ЛЖ.

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (подгруппа А), если в течение исследуемого периода (12 мес) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов ХСН; снижение суммарного балла по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу СН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, ИМ, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии).

Критерии неблагоприятного течения ХСН (подгруппа Б): стабильное значение или рост суммарного балла ШОКС; увеличение ФК ХСН на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу СН 1 раз и более на протяжении 12 мес наблюдения; прогрессивное снижение ФВ ЛЖ в течение исследуемого периода; летальность либо другие неблагоприятные клинические события (тромбоэмболия легочной артерии, ИМ, мозговой инсульт).

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

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от характера течения ХСН**

Показатели	Благоприятное течение (подгруппа А, $n=49$ )	Неблагоприятное течение (подгруппа Б, $n=37$ )
Возраст, годы, $M \pm m$	58,3±4,0	59,8±4,7
Длительность СД, годы, $M \pm m$	7,3±3,4	7,6±3,7
Гликированный гемоглобин, %, $M \pm m$	6,2±0,2	6,2±0,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm m$	30,9±1,6	30,2±1,9
ФК ХСН, $n$ (%):		
II	25 (51,0)	16 (43,3)
III	17 (34,7)	15 (40,5)
IV	7 (14,3)	6 (16,2)
ХСН, $n$ (%):		
с сохраненной ФВ ЛЖ	29 (59,2)	20 (54,1)
с промежуточной ФВ ЛЖ	20 (40,8)	17 (45,9)
ШОКС, баллы, $M \pm m$	7,0±0,5	7,3±0,6
ФВ ЛЖ, %, $M \pm m$	51,7±4,0	51,2±4,5
ОХС, ммоль/л, $M \pm m$	4,5±0,5	4,4±0,6
Т-критерий, $M \pm m$	-2,6±0,12	-2,6±0,15
Медикаментозное лечение, $n$ (%):		
иАПФ	45 (91,8)	35 (94,6)
сартаны	4 (8,2)	2 (5,4)
$\beta$ -адреноблокаторы	42 (85,7)	31 (83,8)
антагонисты минералокортикоидных рецепторов	17 (34,7)	13 (35,1)
диуретики	15 (30,6)	12 (32,4)
статины	49 (100)	37 (100)
бигуаниды	38 (77,5)	28 (75,7)
идПП-4	17 (34,0)	12 (32,4)
препараты сульфаниламочевины	20 (40,8)	17 (45,9)
инсулин	11 (22,4)	10 (27,0)
БФ	24 (49,0)	10 (27,0)

сти от наличия или отсутствия терапии ОП БФ строились кривые времени наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Каплана–Майера) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank.

## Результаты

При анализе основных клинических характеристик у женщин получено, что средний возраст, длительность менопаузы, уровень гликированного гемоглобина, ФВ ЛЖ, общий холестерин (ОХС) и ИМТ в исследованных группах были сопоставимы (см. табл. 1).

В 1-й группе благоприятное течение ХСН отмечено у 25 человек (48,1%), из них со II ФК ХСН – 12 (50,0%) больных, с III ФК – 10 (50,0%) пациенток и с IV ФК – 3 человека (37,5%). Во 2-й группе благоприятное течение зарегистрировано у 24 (70,6%) пациенток, из них со II ФК ХСН – 12 (70,6%) больных, с III ФК – 9 (75,0%) пациенток и с IV ФК –

**Таблица 3. Результаты сравнительного анализа уровней NT-proBNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ОРГ в исследованных группах, М $\pm$ т**

Показатель	Группа 1 – базисная терапия ХСН (n=52)		Группа 2 – базисная терапия ХСН + БФ (n=34)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
NT-proBNP, пг/мл	311,7 $\pm$ 31,2	286,8 $\pm$ 28,6	304,4 $\pm$ 34,3	213,2 $\pm$ 25,9*#
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	7,9 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,5	8,2 $\pm$ 0,8	6,1 $\pm$ 0,7*#
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	18,6 $\pm$ 2,1	17,1 $\pm$ 1,5	17,5 $\pm$ 3,2	13,4 $\pm$ 1,3*#
ОРГ, пмоль/л	8,1 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 1,0	7,8 $\pm$ 0,8	8,3 $\pm$ 0,7

Примечание. \* –  $p < 0,05$  с исходным показателем; # –  $p < 0,05$  с группой 1.

3 человека (60,0%). Следовательно, у пациенток 1-й и 2-й групп благоприятное течение ХСН сопоставимо в случае исходных II и III ФК ХСН, соответственно, и реже регистрировалось в случае исходного IV ФК ХСН как в 1-й, так и во 2-й группе.

При анализе уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у женщин получено, что концентрации обоих цитокинов исходно были сопоставимы в группах 1 и 2 (табл. 3), тогда через 12 мес в группе женщин, получавших терапию БФ, выявлено значимое снижение уровней исследованных цитокинов по сравнению с исходными показателями. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке динамики NT-proBNP в исследованных группах.

При исследовании уровня ОРГ в сыворотке крови обнаружено, что в обеих группах женщин с коморбидной патологией концентрация маркера была сопоставима исходно и через 12 мес наблюдения.

Выявлены значимые ассоциации уровней NT-proBNP ( $p=0,02$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p=0,01$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,01$ ) с неблагоприятным течением ХСН (табл. 4). Также выявлена значимая ассоциация терапии БФ с благоприятным течением ХСН ( $p=0,01$ ).

По результатам анализа по Каплану–Майеру установлено, что вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года при лечении ХСН препаратами базисной терапии с дополнительной терапией ОП БФ значимо ( $p=0,0025$ ) ниже, чем лечение ХСН базисной терапией при отсутствии лечения ОП БФ (см. рисунок).

### Обсуждение

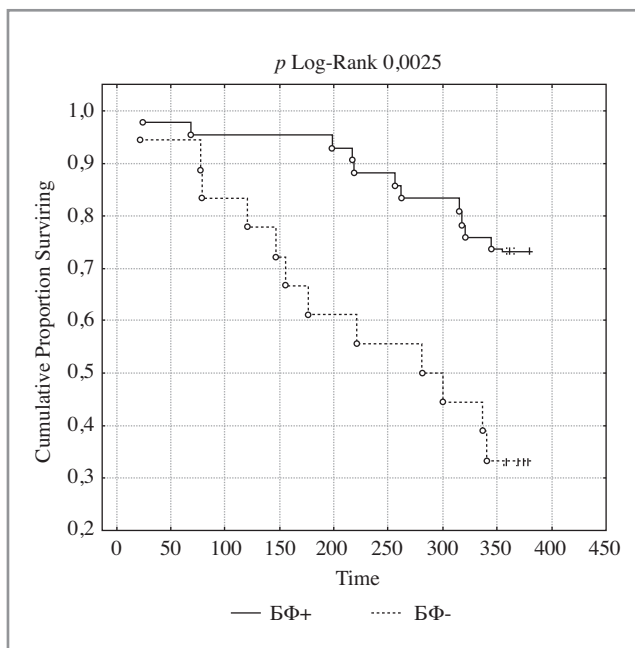
В представленном нами исследовании продемонстрировано значительное снижение кумулятивной частоты комбинированной конечной точки (включающей ИМ, ХСН, инсульт, ОПП костей и смертность от кардиоваскулярных причин) у пациенток с СД 2-го типа, ассоциированным с ОП, на фоне проведения профилактической патогенетической терапии пероральными БФ алендронатом и ибандронатом в сравнении с аналогичной группой пациенток, не принимавших БФ. Примечательно, что позитивный эффект БФ отмечался уже через 6 мес терапии и неуклонно возрастал до 12 мес проспективного наблюдения.

В ряде предыдущих обсервационных исследований [28, 30] и клинических испытаний с оценкой комбинированных конечных точек (например, регресс толщины КИМ сонной артерии и липидный профиль крови у женщин с ОП в постменопаузе [31], кальцификации коронарных артерий [32] и аорты [26]) установлены явные преимущества БФ по снижению риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Потенциальные патогенетические механизмы, посредством которых БФ способны уменьшать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом, ИБС и ХСН, включают в себя индуцирование апоптоза макрофагов, ингибирование фагоцитоза макрофагами ЛПНП и предотвращение транс-

**Таблица 4. Результаты исследования предикторов неблагоприятного течения ХСН**

Фактор	OR	-95% ДИ; +95% ДИ	$p$
ТГ (>Ме, 1,6 ммоль/л)	1,20	0,41–3,50	0,73
ЛПВП (>Ме, 1,1 ммоль/л)	0,69	0,16–3,00	0,61
ЛПНП (>Ме, 2,8 ммоль/л)	2,04	0,69–6,03	0,19
ОХС (>Ме, 4,5 ммоль/л)	1,45	0,50–4,26	0,49
NT-proBNP (>Ме, 306 пг/мл)	4,12	1,23–9,67	0,02
ФНО- $\alpha$ (>Ме, 8,0 пг/мл)	5,28	1,57–12,78	0,01
ИЛ-1 $\beta$ (>Ме, 18,1 пг/мл)	5,23	1,62–11,93	0,01
ОРГ (>Ме, 8,0 пмоль/л)	2,04	0,69–6,03	0,19
Минеральная плотность кости (>Ме, 2,6)	0,6	0,14–2,61	0,47
Лечение БФ	0,18	0,05–0,60	0,01

Примечание. OR – отношение шансов (odds ratio), ДИ – доверительный интервал.



**Кривые Каплана–Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в группах пациентов, принимавших и не принимавших БФ.**

формации их в пенные клетки, снижение уровня ОХС путем ингибирования мевалонового пути [32]. Наблюдаемые при лечении БФ уменьшение объема бляшки и ее укрепление связывают с их позитивным влиянием на липидный спектр крови (увеличение ЛПВП и снижения атерогенных ЛПНП), а также снижением воспаления, индуцирован-

ного активацией локальных макрофагов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, с уменьшением выработки оксидативного стресса [10, 23]. У людей БФ этидронат изучался в нескольких исследованиях. Этидронат – БФ, не содержащий в своей молекуле азот, – считается самым «сильным» ингибитором кальцификации сосудов [24]; он уменьшал толщину КИМ сонной артерии на 0,038 мм в год у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий в течение 9–12 мес, повышая эффекты статинов. J.H. Kang и соавт. (2013), проанализировавшие базу данных Национального медицинского регистра Тайваня, обнаружили на 65% более низкий риск ИМ и на 21% – мозгового инсульта в течение 2 лет среди пациентов с ОПП, которые не менее 12 мес получали БФ по сравнению с такими же пациентами, не получавшими БФ [28]. В когорте пациентов с ревматоидным артритом F. Wolfe и соавт. (2013) установили на 28% более низкую частоту ИМ у пациентов, постоянно леченных БФ, по сравнению с группой сравнения, не получавшей БФ [30].

Данные о других БФ неоднозначны в том, что касается их клинической эффективности. Известно, что алендронат уменьшает толщину КИМ каротидной артерии (на 0,025 мм в год) у пациентов, находящихся на гемодиализе [31]. Длительное (36 мес) назначение БФ ибандроната мало влияло на прогрессирование кальцификации аорты; БФ резидронат замедлял прогрессирование кальцификации сосудов через 12 мес профилактической терапии, предотвращал прогрессирование атеросклероза у женщин в постменопаузе с наличием СД 2-го типа и ОП [33]. Многие исследователи предполагали положительное влияние БФ на конечные комбинированные точки, ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией. Вместе с тем ряд исследователей [27], напротив, не обнаружили существенного влияния БФ на развитие клинических событий, связанных с коронарным атеросклерозом (в отличие от статинов). Некоторые данные литературы свидетельствуют о наибольшей пользе комбинированной терапии БФ этидронатом с аторвастатином, ассоциируемой со стабилизацией атероматозных бляшек, а также с регрессом атеросклероза [26].

Однако влияние БФ на стабилизацию атероматозных бляшек пока малоизученным. По мнению F. D'Ascenzo и соавт. (2013), более широкое использование для этих целей внутрисосудистого ультразвукового исследования может быть полезным для оценки морфогенеза атероматозных бляшек [34].

Существуют опасения в связи с риском развития фибрилляции предсердий, ассоциируемых с длительной терапией БФ золендроновой кислотой [35], сопровождаемой изменениями внутриклеточного ионного гомеостаза, а также

влиянием провоспалительных, профибротических и антиангиогенных факторов в качестве потенциальных механизмов [36]. Однако, по мнению D.H. Kim и соавт. (2015), относительные риски любой фибрилляции предсердий, возникавшей в основном на фоне внутривенной терапии золендроновой кислотой, представляются необоснованными, поскольку анализировались результаты нерандомизированных исследований [37]. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что оральные БФ мало влияют на риск развития нарушений ритма сердца (включая фибрилляцию предсердий).

Результаты нашего исследования показывают, что обычно назначаемые БФ алендронат и ибандронат не вызывают каких-либо клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. Большое число исследований по оценке эффективности БФ, опубликованных в последнее время, однозначно свидетельствует о значительном снижении риска ОПН на фоне профилактического приема БФ, поэтому их использование для лечения ОП по рекомендации Управления по контролю качества продуктов и лекарственных средств (FDA) США считается оправданным, независимо от возможного риска сердечно-сосудистых осложнений. Следует признать необходимым проведение тщательно спланированных солидных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, касающихся изучения влияния БФ на развитие сердечно-сосудистых событий, которые позволят понять и объективно осознать перспективы использования этого класса препаратов в профилактике и лечении коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

## Заключение

Длительное (12 мес) профилактическое использование оральных БФ алендроната и ибандроната является эффективным и безопасным методом лечения ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, представленной ХСН, СД 2-го типа и ОП, у женщин в постменопаузе и характеризуется регрессом тяжести СН, снижением уровня NT-proBNP и маркеров воспаления (ИЛ-1, ФНО-α) по сравнению с группой без использования БФ. При этом у пациентов на фоне терапии БФ регистрировались более редкое развитие острого коронарного синдрома и нефатального ИМ, а также меньшая потребность в госпитализации в связи с прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности и СН при отдаленном наблюдении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106(3):273-8. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5
2. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):1974-80. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.10.1974
3. Mussolino ME, Gillum RF, Madans JH. Bone mineral density and stroke risk. *Stroke.* 2001;32(12):2956-7. doi: 10.1161/str.32.12.2956
4. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, Sutter B, Degboe Y. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):427-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022
5. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep.* 2008;41(7):495-510. doi: 10.5483/bmbrep.2008.41.7.495
6. Sprini D, Rini GB, Stefano LD, Cianferotti L, Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(2):117-9. doi: 10.11138/cmbm/2014.11.2.117
7. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Молоков А.В., Неупокоева М.Н., Кобец В.В., Копьева К.В., Гармаева О.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):6-13 [Shilov SN, Teplyakov AT, Yakovleva IV, Popova AA, Berezikova EN, Grakova EV, Molokov AV, Neupokoeva MN, Kobets VV, Kopeva KV, Garmayeva OV. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij.* 2018;7(1):6-13 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13

8. Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven J, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:185-97. doi: 10.2147/vhrm.s4822
9. Bastos Gonçalves F, Voûte MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, Verhagen HJ. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart.* 2012;98(13):988-94. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301464
10. Асланян Н.С., Бланкова З.Н., Виценя М.В., Михайлов Г.В., Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. Взаимосвязь артериального кальциноза и остеопороза. Влияние терапии бисфосфонатами на сосудистую стенку. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;3(15):151-60 [Aslanyan NS, Blankova ZN, Vitsenya MV, Mihajlov GV, Kulev BD, Ageev FT. Interrelationship of arterial calcinosis and osteoporosis. The effect of bisphosphonate therapy on the vascular wall. *Serdce: Zhurnal dlya Praktikuushchih Vrachej.* 2016;3(15):151-60 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhj.2016.3.2215
11. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1062-7. doi: 10.1210/jcem.87.3.8354
12. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, Riccio M, Kohler RH, Kozloff KM, Weissleder R, Aikawa E. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J.* 2010;31(16):1975-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehq237
13. Tintut Y, Demer LL. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(2):53-9. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.001
14. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Ремизов О.В., Дедов И.И. Система остеопротегерин (opg) лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Сахарный диабет.* 2009;(1):25-32 [Yaroslavtseva MV, Ulyanova IN, Galstyan GR, Il'in AV, Nikankina LV, Remizov OV, Dedov II. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- $\kappa$ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, media calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Saharnyy Diabet = Diabetes Mellitus.* 2009;(1):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5416
15. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10):1243-51. doi: 10.1093/gerona/glt093
16. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2006;22(3):465-75. doi: 10.1359/jbmr.061113
17. Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, Hebel JR, Zimmerman S, Orwig DL, Wehren L. Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged. *Am J Epidemiol.* 2003;157(11):1023-31. doi: 10.1093/aje/kwg081
18. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1633-50. doi: 10.1007/s00198-009-0920-3
19. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):380-90. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008
20. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, Tylavsky FA, Cummings SR, Harris TB, Newman AB; Health ABC Study. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(7):1088-95. doi: 10.1359/jbmr.070409
21. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski-Wende J, Greep NC, LaCroix AZ, Jackson RD, Wallace RB, Bauer DC, Allison MA, Cauley JA. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1167-76. doi: 10.1002/jbmr.1559
22. Ing SW, Orchard TS, Lu B, LaMonte MJ, Barbour KE, Cauley JA, Jackson RD. TNF Receptors Predict Hip Fracture Risk in the WHI Study and Fatty Acid Intake Does Not Modify This Association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3380-7. doi: 10.1210/clinem.2015-1662
23. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res.* 2010;15(3):599-604. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.599
24. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in Carotid Intima-Media Thickness after 1-Year Therapy with Etidronate for Osteopenia Associated with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2793-6. doi: 10.1210/jcem.85.8.6748
25. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe R, Majima K, Aoki T, Nihei H. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):680-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.06.009
26. 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):2327-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534
27. Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, de Jong PA, Mali WP, Verhaar HJ, Vissers FLJ, Spiering W. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016;252:106-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039
28. Kang JH, Keller JJ, Lin HC. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):271-7. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5
29. Lu PY, Hsieh CF, Tsai YW, Huang WF. Alendronate and raloxifene use related to cardiovascular diseases: differentiation by different dosing regimens of alendronate. *Clin Ther.* 2011;33(9):1173-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.07.012
30. Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM, Michaud K, Lyles KW, Colón-Emeric CS. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):984-91. doi: 10.1002/jbmr.1792
31. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2009;16(4):689-93. doi: 10.1097/gme.0b013e318194cafd
32. Santos LL, Cavalcanti TB, Bandeira FA. Vascular effects of bisphosphonates—a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2012;5:47-54. doi: 10.4137/CMED.S10007
33. 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):519-24. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6dfe
34. D'Ascenzo F, Agostoni P, Abbate A, Castagno D, Lipinski MJ, Vetrovec GW, Frati G, Presutti DG, Quadri G, Moretti C, Gaita F, Zoccai GB. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis.* 2013;226(1):178-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.065
35. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:113. doi: 10.1186/1471-2474-10-113
36. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):2-10. doi: 10.1359/jbmr.091201
37. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122646. doi: 10.1371/journal.pone.0122646

Поступила 25.11.2018