

# Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки

Ирина Анатольевна Скрипникова\*, Ольга Владимировна Косматова,  
Мария Александровна Колчина, Маргарита Анатольевна Мягкова,  
Нурвият Арсланалиевна Алиханова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Во второй части обзора литературы приводятся данные о возможном влиянии антиостеопорозной терапии на сосудистую стенку и развитие кальцификации. Открытие общих биологических веществ, участвующих в развитии атеросклероза, кальцификации сосудистой стенки и остеопороза привлекает внимание ученых с точки зрения мишеней для оценки эффектов уже известных препаратов или разработки новых лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. В настоящее время различные группы препаратов для лечения остеопороза исследованы с целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и сосудистой кальцификации. Изучались как антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), так и костно-анаболическая терапия, к которой относится терипаратид. Однако таких исследований немного, и наиболее перспективными препаратами, оказывающими профилактический эффект на ранних стадиях атеросклеротического повреждения, являются бисфосфонаты. У других классов антиостеопорозных препаратов не было выявлено позитивного влияния на сосудистую стенку, а некоторые из них повышали сердечно-сосудистый риск. Обращают на себя внимание расхождения в результатах экспериментальных и клинических исследований. Если в эксперименте практически все препараты для лечения остеопороза оказывали атеропротективный эффект и подавляли сосудистую кальцификацию, то в клинических условиях только бисфосфонаты подтвердили позитивное влияние на сосудистую стенку.

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз, сосудистая кальцификация, бисфосфонаты, моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, терипаратид.

**Для цитирования:** Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А., Мягкова М.А., Алиханова Н.А. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):359-367. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367

## **Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-Osteoporotic Drugs (Part II). The Effect of Antiosteoporotic Drugs on the Vascular Wall State**

Irina A. Skripnikova\*, Olga V. Kosmatova, Maria A. Kolchina, Margarita A. Myagkova, Nurviyat A. Alikhanova  
National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

In the second part of the literature review, data are presented on the possible effect of anti-osteoporosis therapy on the vascular wall and the development of calcification. The discovery of common biological substances involved in the development of atherosclerosis, calcification of the vascular wall and osteoporosis attracts the attention of scientists in terms of targets for assessing the effects of already known drugs or developing new drugs that can simultaneously prevent or slow the progression of both atherosclerosis and osteoporosis. Currently, various groups of drugs for the treatment of osteoporosis have been studied to prevent or reduce the progression of subclinical atherosclerosis and calcification. Both antiresorptive drugs (bisphosphonates, monoclonal antibodies to RANKL, selective estrogen receptor modulators), and bone-anabolic therapy, which includes teriparatide, were studied. However, there are a few such studies and the most promising drugs that have a preventive effect in the early stages of atherosclerotic damage are bisphosphonates. Other classes of antiosteoporotic drugs did not reveal a positive effect on the vascular wall, and some of them increased the cardiovascular risk. Divergences in the results of experimental and clinical studies attract attention. If in the experiment almost all drugs for the treatment of osteoporosis had an atheroprotective effect and suppressed vascular calcification, then in clinical conditions only bisphosphonates confirmed the positive effect on the vascular wall.

**Keywords:** bone mineral density, osteoporosis, atherosclerosis, vascular calcification, bisphosphonates, anti-RANKL antibody, selective estrogen receptor modulators, teriparatide.

**For citation:** Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Kolchina M.A., Myagkova M.A., Alikhanova N.A. Atherosclerosis and Osteoporosis. Common Targets for the Effects of Cardiovascular and Anti-Osteoporotic Drugs (Part II). The Effect of Antiosteoporotic Drugs on the Vascular Wall State. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):359-367. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ISkripnikova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 31.05.2019

Accepted / Принята в печать: 09.06.2019

## **Введение**

В первой части обзора были представлены новые данные об общих механизмах потери костной массы с развитием ригидности и кальцификации сосудистой стенки. Депонирование кальция в сосудах и ремоделирование костной ткани – сложные и многогранные процессы, в основе которых лежат сходные механизмы с участием одних и тех же веществ: белков, ферментов, гормонов, а также регулирующих факторов [1]. Ассоциации между снижением минеральной плотности кости (МПК) и атеросклерозом брахиоцефальных и коронарных артерий, аорты, периферических сосудов были продемонстрированы во многих клинических исследованиях. Некоторые из них показали одновременное прогрессирование атеросклероза с развитием атеросклеротических бляшек и остеопороза. Тем не менее, триггеры и природа этих связей остаются неясными. Выявленные общие биологические вещества рассматриваются как точки приложения для оценки эффектов уже известных препаратов или разработки новых лекарственных средств, способных одновременно предотвратить развитие или замедлить прогрессирование как атеросклероза, так и остеопороза. Ранее нами были обобщены последние данные о плейотропных эффектах часто используемых сердечно-сосудистых препаратов в отношении костной ткани. Во второй части обзора приводятся данные о возможном влиянии антиостеопорозной терапии на сосудистую стенку и развитие кальцификации.

В настоящее время различные группы препаратов для лечения остеопороза были исследованы с целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и кальцификации. Очевидно, что превентивная терапия назначалась пациентам с высоким кардиоваскулярным риском до формирования атеросклеротического поражения и отложения кальция в сосудистой стенке. Если же преследовались цели уменьшения прогрессирования процесса, то в исследование включались пациенты с диагностированным атеросклерозом и наличием кальцинов в сосудистой стенке.

## **Бисфосфонаты**

Наибольшее число исследований было выполнено с бисфосфонатами (БФ). Эффективность БФ в замедлении потерь костной массы и предотвращения риска переломов доказана многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), поэтому они наиболее часто используются для лечения остеопороза, а алендронат считается «золотым стандартом» терапии остеопороза [2]. БФ являются синтетическими аналогами пирофосфатов, природных ингибиторов костной минерализации. Их структура сходна с костным минералом – гидроксипатитом,

что определяет устойчивость лекарств этой группы к химическому и ферментативному гидролизу, и способность адсорбироваться на поверхности гидроксипатитных кристаллов, препятствуя их росту.

Прирост МПК при применении БФ обусловлен их способностью восстанавливать положительный баланс между процессами ремоделирования: формированием костной ткани и резорбцией, которую они подавляют посредством прямого воздействия на остеокласты, нарушая их функциональную активность и индуцируя апоптоз. Способы воздействия БФ на остеокластогенез определяет химическое строение их молекулы (присутствие в структуре атома азота или аминогруппы). Так, не содержащие аминогруппы препараты (этидронат, клондронат, тилудронат) превращаются в аденозин-5'-( $\beta,\gamma$ -дихлорометил) трифосфат (аналог АТФ), который, проникая в остеокласты, приводит к нарушению их функциональной активности и снижению жизнеспособности [3].

Присутствие в структуре БФ азота или аминогруппы значительно увеличивает их антирезорбтивную активность за счет воздействия на каскад мевалонатного пути биосинтеза холестерина, являющегося также точкой приложения статинов – препаратов, применяемых при лечении гиперхолестеринемии. Процесс биосинтеза холестерина происходит в несколько этапов. Вначале 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) под влиянием ГМГ-КоА-редуктазы превращается в мевалонат. Этот этап подавляется статинами. Далее мевалонат трансформируется в геранилпирофосфат, а затем – в фарнезилпирофосфат при участии фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы, ключевого фермента, регулирующего клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов. БФ непосредственно подавляют активность этого фермента [4]. В завершение образуется сквален и, наконец, холестерин. Имеются сведения, что эффективно воздействовать на остеокластогенез путем активизации апоптоза остеокластов *in vitro* возможно в равной степени как БФ, так и статинами [5].

Проводились исследования по влиянию БФ на развитие и снижение прогрессирования атеросклероза. Механизмы действия БФ на сосудистую стенку были изучены в экспериментальных исследованиях и основываются на способности препаратов накапливаться в интиме или меди независимо от наличия атеросклеротического повреждения из-за высокого сродства к гидроксипатиту. БФ тормозят формирование пенистых клеток в атеросклеротическом поражении, блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток артерий, уменьшая перегрузку клетки кальцием [6]. У кроликов с гиперхолестеринемией и наличием стенозов в подвздошной артерии введение липосомного клондроната или алендроната приводило

к значительному уменьшению количества моноцитов и макрофагов, а также подавляло гиперплазию неинтимы вблизи стента [7]. Подавляющее дозозависимое влияние БФ на пролиферацию, адгезию, миграцию и микроструктуру гладкомышечных клеток было выявлено и при введении крысам золедроновой кислоты [8]. В более позднем исследовании изучено влияние золедроновой кислоты на фибробласты – клетки, которые играют ключевую роль в неинтимальной гиперплазии и ремоделировании сосудов. Было показано, что типичная морфология фибробластных клеток изменялась после воздействия золедроната: культивируемые фибробласты демонстрировали дозозависимое ингибирование пролиферации клеток вследствие остановки клеточного цикла в S-фазе. Активность миграции клеток также зависела от дозы золедроната [9].

БФ были обнаружены в кальцинированных атеросклеротических бляшках у животных [10,11]. Накопление БФ в артериях, пораженных атеросклерозом, объясняют их связью с кальцифицированным атероматозным поражением из-за высокого сродства к гидроксипатиту и кальцию. Однако имеются исследования, выявившие наличие БФ (этидроната и памидроната) в высоких концентрациях и в не пораженных атеросклерозом сосудах, в частности, в аорте у мышей и в артериях молочной железы человека [12]. Эффект накопления БФ в здоровых сосудах может быть объяснен подавлением атерогенеза на раннем этапе.

Суммируя влияние БФ на сосудистую стенку, показанное в экспериментальных исследованиях, можно заключить, что они оказывают как прямое, так и опосредованное воздействие, связанное со снижением костной резорбции, уменьшением элиминации кальция из костной ткани и депонированием его в сосудистой стенке, подавлением воспаления в атеросклеротических бляшках и ее стабилизацией.

### **Исследования, изучающие влияние бисфосфонатов на толщину комплекса интима-медиа**

При проведении терапии БФ 1 генерации (этидронатом) у пациентов с остеопенией и сахарным диабетом 2 типа в суточной дозе 200 мг в разных режимах, через 12 мес терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), по сравнению с контрольной группой. Исследователи предположили, что этидроновая кислота способна оказывать ингибирующее действие на ранний атерогенный процесс, по крайней мере, у пациентов с диабетом 2 типа [13].

В другом исследовании у женщин с остеопорозом на фоне 12-месячной терапии алендронатом в дозе

70 мг 1 р/нед в сочетании с препаратами кальция и витамином D отмечалась статистически значимая разница толщины КИМ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, алендронат положительно повлиял и на аполипопротеины – белки, играющие важную роль в атерогенезе. Соотношения ApoB/ApoA-I составляли от 0,703 [0,04] до 0,498 [0,0] ( $p < 0,05$ ) в группе алендроната, от 0,611 [0,029] до 0,636 [0,031] ( $p > 0,05$ ) в контрольной группе. Изменений уровня триглицеридов не отмечалось в обеих группах как до, так и после лечения [14].

Тем не менее, имеются исследования, в которых влияние БФ на толщину КИМ не было подтверждено. У женщин в постменопаузе лечение алендронатом 70 мг 1 р/нед в течение 13 мес не изменило толщину КИМ ( $0,734 \pm 0,121$  мм до лечения,  $0,712 \pm 0,111$  мм после лечения;  $p > 0,05$ ) [15]. При изучении влияния на толщину КИМ сонной артерии и на показатели липидного обмена двух БФ последнего поколения, применяемых внутривенно – золедроната (5 мг 1 р/год) и ибандроната (3 мл 1 р/3 мес) через 12 мес после начала терапии толщина КИМ уменьшилась в обеих группах, но статистической значимости достигла лишь в группе лечения золедронатом. Также было отмечено повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и его отношения к уровню липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ХС ЛПВП/ХС ЛПНП;  $p < 0,01$ ) в обеих группах. Снижение уровня ХС ЛПНП, наблюдавшееся также в обеих группах, достигло уровня статистической значимости лишь в группе лечения золедронатом ( $p < 0,05$ ). Помимо этого, в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня фактора роста фибробластов (FGF-23), а также повышение уровня склеростина, более выраженное в группе золедроната [16].

Изменения уровня липопротеидов на фоне терапии БФ наблюдались не во всех работах. Так, у пациенток с остеопорозом, прием ризедроната 35 мг/нед в течение 6 мес при статистически значимом увеличении индекса эластичности крупных и мелких артерий и снижении системного сосудистого сопротивления не привел к существенным изменениям параметров липидного спектра. Также на исходном этапе исследования отмечена статистически значимая положительная корреляция уровня остеопротегерина с величиной системного сосудистого сопротивления ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,045$ ) и незначительная обратная связь его с индексом эластичности артерий ( $r = -0,312$ ,  $p = 0,09$ ) [17].

### **Исследования по влиянию бисфосфонатов на сосудистую кальцификацию**

Наиболее демонстративные результаты по влиянию БФ на сосудистую кальцификацию были получены у пациентов с хронической болезнью почек. В ряде конт-

ролируемых исследований применение этидроната в дозах 200-400 мг у пациентов, находящихся на гемодиализе, значительно снижало прогрессирование кальцификации коронарных артерий и аорты в группах лечения по сравнению с контрольными группами [18,19].

Замедление прогрессирования кальцификации аорты также было отмечено в контролируемом исследовании у пациентов с трансплантацией почки после 2-х летнего лечения алендронатом 70 мг 1 р/нед [20]. Однако при применении ризедроната 35 мг 1 р/нед в течение 12-ти мес у пациентов, перенесших трансплантацию почки, уменьшения прогрессирования сосудистой кальцификации не выявлено [21].

При 24-х месячном применении алендроната 10 мг/сут у пациенток в постменопаузе с остеопорозом прогрессирование кальцификации коронарной артерии протекало как в основной, так и в контрольной группе [22]. Аналогичные результаты были получены при применении ибандроната как в пероральной, так и в инъекционной формах: лечение препаратами в течение 3-х лет не снижало прогрессирования кальцификации аорты у пациенток с остеопорозом [23].

Ассоциация приема азотсодержащих бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат) с наличием кальцификации аортального и митрального клапанов, грудного отдела аорты, коронарных артерий, диагностированной при помощи компьютерной томографии, была изучена в крупном многогранном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). В одной из ветвей исследования у 3710 женщин, стратифицированных по возрасту, после поправок на демографические данные, индекс массы тела, уровень холестерина, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, прием менопаузальной гормональной терапии, а также терапии антигипертензивными (ингибиторы АПФ) и гиполипидемическими (статины) препаратами терапия БФ была связана со снижением частоты сердечно-сосудистой кальцификации у женщин 65 лет и старше. Однако среди женщин моложе 65 лет подобного эффекта отмечено не было. Разницу в действии БФ у относительно молодых и пожилых женщин авторы объясняли более длительным приемом препаратов пожилыми пациентками и необходимостью длительной терапии БФ для проявления их антиатеросклеротического эффекта [24].

Таким образом, БФ, помимо основного действия, направленного на снижение резорбции костной ткани, способны влиять на атерогенез и поступление кальция в сосудистую стенку, предотвращая кальцификацию сосудов и развитие атеросклеротических бляшек. Более выраженный антиатерогенный потенциал отмечен у БФ первого поколения, которые в настоящее время не

применяются в терапии остеопороза в связи с их слабой антирезорбтивной активностью по сравнению с азотсодержащими БФ. Анализируя результаты небольшого количества исследований, можно предположить, что БФ проявляют свое антиатеросклеротическое действие на начальном доклиническом этапе поражения сосудов, но не эффективны при сформированных кальцинатах. Стоит отметить, что влияние БФ на атерогенез зависит от многих факторов и специфично для разных категорий пациентов. Для полной характеристики механизмов действия различных БФ, замедляющих прогрессирование атеросклероза, необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований.

### **Генно-инженерные препараты (деносумаб, тирепаратид)** **Деносумаб**

Открытие сигнальной системы RANK/RANKL/OPG, регулирующей процессы дифференцировки, функционирования и апоптоз остеокластов – важный шаг в понимании патофизиологии остеопороза. ОстеопроTEGERIN (OPG) является одним из предполагаемых звеньев, объединяющих патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений костного обмена. Концепция наличия общих звеньев в патогенезе остеопороза и атеросклероза, а также определения в нем роли цепочки RANK/RANKL/OPG открывает возможность для поиска единого пути воздействия с целью коррекции этих двух патологических состояний. Первым генно-инженерным препаратом, влияющим на эту сигнальную систему, является деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL.

Его способность препятствовать соединению RANKL с RANK и замедлять скорость костной резорбции неоднократно продемонстрирована как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Результаты проведенных исследований, показавших высокую антипереломную эффективность деносумаба, позволили ему занять место в перечне основных препаратов, используемых для лечения остеопороза и профилактики переломов [25,26]. Помимо этого, в научной литературе анализируются и плейотропные эффекты деносумаба, в частности, влияние на атерогенез и сосудистую кальцификацию.

При исследовании *in vitro* показана возможность деносумаба ингибировать кальцификацию клеток аорты и аортального клапана. Авторы предположили, что эти данные в дальнейшем могут представлять интерес для определения новой стратегии профилактики атеросклероза и стенозирования аорты [27].

В исследованиях на мышах с индуцированным глюкокортикоидным остеопорозом введение деносумаба

уменьшало кальцификацию аорты, при этом также отмечено, что отложение кальция в аорте отрицательно коррелировало с МПК в позвоночнике ( $p=0,04$ ) и положительно – с экскрецией дезоксипиридинолина с мочой, отражающего скорость костной резорбции ( $p=0,01$ ) [28]. Однако при анализе влияния деносумаба на прогрессирование атеросклероза среди 2363 пациенток (60-90 лет) с остеопорозом и высоким риском сердечно-сосудистых событий, принимавших участие в исследовании FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), различий в скорости прогрессирования кальцификации аорты в течение 3-х лет в группах лечения и плацебо не отмечалось. В то же время не было отмечено нарастания частоты нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой как на фоне лечения деносумабом, так и в контрольной группе (38% против 40%;  $p=0,26$ ) [29].

С целью оценки деносумаба как нового лекарственного средства для лечения сосудистой кальцификации в 2014 г. было инициировано 4-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния деносумаба на процесс кальцификации артерий у женщин с постменопаузальным остеопорозом (SALTIERE II and RANKL Inhibition in aortic Stenosis) [30]. В настоящее время ожидается публикация результатов исследования.

Таким образом, деносумаб, действующий аналогично остеопротегерину в цепочке RANK/RANKL/OPG, помимо своего антирезорбтивного действия, возможно, способен влиять и на процесс сосудистой кальцификации, тормозя ее развитие. На сегодняшний день это нашло подтверждение у некоторых авторов, изучавших этот эффект преимущественно на животных. Малочисленные клинические исследования с противоречивыми результатами не позволяют сделать однозначный вывод об антиатеросклеротическом потенциале деносумаба. Для подтверждения или опровержения этого мнения необходимо проведение крупномасштабных контролируемых клинических исследований, с привлечением пациентов с разными стадиями атеросклероза и с прицельным изучением его развития на фоне терапии деносумабом.

### **Терипаратид**

Терипаратид представляет собой рекомбинантный белок, являющийся фрагментом человеческого гормона паращитовидной железы, в частности, аминокислоты 1-34, и принадлежит к классу костно-анаболической терапии. Главным объектом паратиреоидного гормона является остеобласт. Преимущественное действие терипаратида на костеобразование обусловлено подавлением им экспрессии белков склеростина и Dickkopf 1, являющихся ингибиторами Wnt-сигнала,

контролирующего синтез и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, стимуляцию репликации преостеобластов, индукцию остеобластогенеза и подавление апоптоза остеобластов и остеоцитов [31]. Активация Wnt сигнального пути терипаратидом обеспечивает его анаболический эффект, в основном, в трабекулярной костной ткани, вносит свой вклад в повышение периостального костеобразования и практически не оказывает действия на кортикальную кость [32,33].

В клинических исследованиях терипаратид, в отличие от «золотого стандарта» терапии остеопороза алендроната, способствовал увеличению скорости костного обмена и вызывал выраженное повышение уровня маркеров костеобразования: N-терминального пропептида проколлагена I типа в сыворотке на 218%, а также N-телопептида мочи с поправкой на креатинин – на 58% ( $p<0,001$ ) [34]. На фоне приема терипаратида у пациентов с высоким риском переломов, принимающих глюкокортикоиды, прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 6 мес был значительно выше в группе лечения терипаратидом, и составил  $7,2\pm 0,7\%$  по сравнению с группой лечения алендронатом ( $3,4\pm 0,7\%$ ,  $p<0,001$ ) [35].

Учитывая значимую роль паратиреоидного гормона в регуляции кальций-фосфорного обмена, представляется интересным изучение его влияния на сосудистую кальцификацию, что особенно важно для пациентов с сочетанием остеопороза и доклиническими проявлениями атеросклероза. В исследовании на мышах с индуцированным диабетом было отмечено значительное снижение степени кальцификации аортального и сердечных клапанов на фоне ежедневного подкожного введения терипаратида. Авторы предположили, что этот эффект может быть связан как с влиянием паратиреоидного гормона на кальций-фосфорный обмен, так и с его способностью увеличивать экспрессию остеопонтина, который является мощным ингибитором кальцификации [36]. В 6-месячном исследовании у 23 женщин в постменопаузе с тяжелым остеопорозом (Т-критерий в позвоночнике или в шейке бедра – 4 стандартных отклонений или ниже, с наличием переломов тел позвонков), на фоне терапии терипаратидом 20 мкг/сут и препаратами кальция не выявлено изменения толщины КИМ сонной и плечевой артерий. В то же время было отмечено повышение концентрации в крови таких показателей, как уровень глюкозы натощак, фибриногена, гомоцистеина, ХС ЛПВП ( $p<0,05$ ) [37].

В другом исследовании, продолжающемся 12 мес, на фоне терапии терипаратидом у 28 пациенток с остеопорозом, помимо значительного увеличения МПК в позвоночнике, выявлено статистически значимое

снижение толщины КИМ в сонных артериях с 0,701 мм до 0,525 мм ( $p < 0,05$ ). Также авторы отметили снижение уровня фосфата сыворотки уже через 1 мес после первого введения терипаратида, которое прямо коррелировало с изменением толщины КИМ сонных артерий к концу курса терапии ( $r = 0,431$ ,  $p = 0,025$ ). Авторы предполагают, что уменьшение толщины КИМ может быть частично обусловлено снижением сывороточного фосфата, оказывающего «токсический» эффект на сосудистую стенку [38].

В недавнем пилотном исследовании было изучено влияние золедроновой кислоты и терипаратида на концентрацию в крови остеопротегерина и остеопонтинина, а также на толщину КИМ сонных артерий у пациенток с остеопорозом. В течение 12-месячного наблюдения золедроновую кислоту 5 мг получало 11 пациенток, терипаратид 20 мг/сут – 9, контрольную группу составили 10 пациенток, не получавших антиостеопоротическую терапию. Исходно толщина КИМ в сонных артериях была сопоставимой в трех группах, через 12 мес наблюдения отмечалось незначительное увеличение этого показателя, достигшего статистически значимых уровней в группе лечения терипаратидом (1,0 [0,8-1,2] против 1,1 [0,9-1,5] мм,  $p = 0,04$ ). Уровни остеопротегерина и остеопонтинина также не различались во всех группах до начала лечения, не достигали достаточно статистически значимых изменений через 12 мес и не коррелировали с изменениями толщины КИМ. Во всех группах величина КИМ положительно коррелировала с уровнями общей щелочной фосфатазы ( $r = 0,767$ ,  $p = 0,008$ ) и отрицательно – с уровнями ХС ЛПВП ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,03$ ). Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния терапии золедронатом и терипаратидом на состояние сосудистой стенки и о наличии взаимодействия между активным ремоделированием кости и липидным профилем [39].

Таким образом, результаты единичных исследований на сегодняшний день не позволяют сделать однозначный вывод о характере влияния терипаратида на атерогенез. Необходимы целенаправленные РКИ с большим числом пациентов и соответствующими конечными точками – показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза.

### **Ингибиторы катепсина К**

В последнее время активно обсуждается место протеолитического фермента остеокластов – катепсина К в развитии атеросклероза. Катепсин К принимает активное участие в разрушении костной ткани и в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Накопление катепсина К в атеросклеротических бляшках обнаружено в биопсийных образцах подколенных артерий у пациентов с облитерирующим атеросклерозом,

причем, максимальная его концентрация наблюдалась в нестабильных бляшках [41].

Повышенный уровень катепсина К был выявлен у больных с ишемической болезнью сердца. Среди пациентов, прошедших коронароангиографию или чрескожное коронарное вмешательство, более высокий уровень катепсина К выявлялся у лиц с наличием ишемической болезни сердца ( $n = 256$ ) по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой ( $n = 129$ ) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний ( $130,8 \pm 25,5$  против  $86,9 \pm 25,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), а у пациентов с острым коронарным синдромом уровень катепсина К в сыворотке был значительно выше по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией ( $137,1 \pm 26,9$  против  $102,6 \pm 12,9$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). В регрессионном анализе концентрация катепсина К обратно коррелировала с уровнем ХС ЛПВП ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ) и положительно – с уровнями С-реактивного белка ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Авторы предположили, что показатель катепсина К в крови может являться независимым предиктором ишемической болезни сердца, а также ее биомаркером (отношение шансов 1,76; 95% доверительный интервал 1,12-1,56;  $p < 0,01$ ) [42].

Кроме того, в литературе имеются данные, что у мышей с дефицитом катепсина К повышалась стабильность атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, снижалась их уязвимость к разрыву, а также наблюдалось снижение активности их образования и уменьшение площади [43].

При исследовании пациентов с хронической болезнью почек отмечено, что уровень циркулирующего катепсина К значительно выше у пациентов с кальцификацией коронарных артерий и наличием неблагоприятных коронарных и цереброваскулярных событий. Вероятно, повышенный уровень катепсина К в сыворотке крови может быть показателем более тяжелой коронарной кальцификации и худшего клинического исхода у пациентов с хронической болезнью почек [44].

Таким образом, процесс подавления активности катепсина К лег в основу разработки фармакологических препаратов – ингибиторов катепсина К, которые, вероятно, можно использовать не только для предотвращения переломов, связанных с хрупкостью костной ткани, но и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время разработано несколько поколений ингибиторов катепсина К: релакатиб, баликатиб и оданакатиб. Исследование релакатиба (ингибитора катепсинов К, L и V) на фоне 9-месячной терапии у обезьян с овариоэктомией показало дозозависимое снижение показателей костной резорбции: концентрации СТх в сыворотке и NTх в моче при сохраненном

уровне МПК [45]. Аналогичные результаты получены в 18-месячном исследовании баликатиба [46]. В обоих исследованиях гистоморфометрический анализ показал, что эти препараты снижали показатели резорбции кости в трабекулярных и кортикальных участках кости. Более мощный и селективный ингибитор катепсина К – оданакатиб, при введении его овариэктомированным кроликам и обезьянам продемонстрировал не только снижение суточного СТх и NTx в моче, но и увеличение МПК в позвоночнике [47]. Однако клинические исследования неселективных препаратов этой группы в настоящее время прекращены из-за побочных эффектов: так, исследование релакатиба было остановлено после I фазы по причине его лекарственного взаимодействия с часто назначаемыми препаратами – ацетаминофеном, ибупрофеном и аторвастатином [48]. Исследование баликатиба, несмотря на продемонстрированную им высокую антирезорбтивную активность, было прекращено из-за нежелательных явлений: появлении сыпи и склероподобного поражения кожи [49].

Только для оданакатиба были проведены РКИ у женщин с постменопаузальным остеопорозом для оценки эффективности в снижении риска переломов. В исследованиях II фазы оданакатиб статистически значительно повышал МПК в клинически значимых областях скелета у пациентов с остеопорозом и снижал концентрацию маркеров костной резорбции (СТх, NTx) [50]. При этом уровни маркеров костеобразования, таких как костно-специфическая щелочная фосфатаза и аминоконцевой пропептид проколлагена типа I (P1NP), снижаясь в течение первых месяцев терапии, возвращались к их исходному уровню, что свидетельствовало о преимущественном подавлении этим препаратом костной резорбции, а не костеобразования [51].

Однако клинический потенциал оданакатиба в отношении подавления сосудистой кальцификации у людей не проявился, в отличие от экспериментов на животных. В осевом плацебо-контролируемом РКИ III фазы LOFT (Long-term Odanacatib Fracture Trial) с участием 16713 женщин с постменопаузальным остеопорозом, оценивающим эффективность препарата в снижении риска переломов, была отмечена парадоксальная ситуация, заключающаяся в нарастании риска сердечно-сосудистых событий (мозгового инсульта и инфаркта миокарда). Несмотря на высокую эффективность препарата в снижении риска переломов всех исследуемых локализаций скелета, из-за увеличения кардиоваскулярного риска при длительном применении препарат не был одобрен в FDA [52]. Однако пессимистичные данные, полученные в исследовании LOFT, не остановили попыток исследования клинического потенциала ингибиторов катепсина К.

## Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Препараты данной группы представляют собой химические соединения негормональной природы, которые, связываясь с рецепторами эстрогенов, проявляют себя как их агонисты по отношению к костной ткани и липопротеидам, и как антагонисты по отношению к эпителию молочных желез и эндометрию. Двойной эффект селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (СМЭР) обеспечивает протективное влияние на костную ткань, аналогичное эстрогенам, при отсутствии риска развития рака молочных желез и матки. В Российской Федерации давно зарегистрирован ралоксифен, эффективность которого при лечении постменопаузального остеопороза (снижение частоты новых переломов позвонков на 30% у лиц, с имеющимися переломами позвонков в анамнезе, и на 50% у лиц без переломов после 2-х лет терапии) доказана в исследовании MORE [53]. Однако доказательств о снижении периферических переломов в данном исследовании не получено. В профилактике сердечно-сосудистых заболеваний этот препарат не оказался перспективным: терапия ралоксифеном не снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, при этом увеличивает риск венозных тромбозов. В России ралоксифен как препарат для лечения остеопороза не зарегистрирован. Другой препарат класса СМЭР – базедоксифен около 10 лет используется в США и Европе, и недавно зарегистрирован в России для профилактики остеопороза и связанных с ним переломов. Его эффективность доказана в 3-летнем с продолжением до 5 лет многоцентровом РКИ у постменопаузальных женщин (n=7492) с низкой МПК (Т-критерий < -2,5 стандартных отклонения) и наличием одного перелома позвонка. В качестве препарата сравнения выступал ралоксифен, и у всех пациентов оценивалась 10-летняя вероятность переломов по FRAX. В результате исследования доказана высокая эффективность базедоксифена в снижении риска всех клинических переломов на 16% и рентгенологически подтвержденных переломов позвонков – на 40%. Кроме того, максимальный эффект в снижении риска всех клинических переломов был достигнут у лиц с 10-летней вероятностью переломов шейки бедра не ниже 6% (т.е. выше 85 перцентиля в обследованной популяции), а в снижении риска переломов позвонков у лиц с 10-летней вероятностью переломов шейки бедра – не ниже 25 перцентиля [54].

Влияние одного базедоксифена и в комбинации с конъюгированными конскими эстрогенами на атеросклероз коронарных и периферических артерий изучалось в экспериментальном исследовании у обезьян в постменопаузе. В результате оказалось, что

ни монотерапия базедоксифеном, ни его комбинация с эстрогенами не оказывали значимого влияния на липидный профиль. Эстрогены заметно тормозили прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых осложнений, в то время как базедоксифен не оказывал негативного воздействия на атеросклероз, но ослаблял атеропротективный эффект эстрогенов [55]. В крупном мета-анализе с включением 5 рандомизированных контролируемых исследований III фазы оценивалась эффективность и безопасность конъюгированных конских эстрогенов в дозе 0,625 мг и базедоксифена 20 мг в отношении климактерического синдрома и сохранении костной массы у здоровых женщин в постменопаузе. Кроме этого, проводился анализ безопасности терапии в отношении сердечно-сосудистой системы. Было продемонстрировано, что лечение указанными дозами эстрогенов и базедоксифена имеет приемлемый профиль безопасности сердечно-сосудистой системы с частой инсульта и коронарной болезни сердца, сопоставимой с плацебо. Риск венозной тромбоэмболии был низким [56]. Данных по влиянию СМЭР на артериальную кальцификацию в доступных источниках и базах данных не найдено.

## References / Литература

- Osako M.K., Nakagami H., Koibuchi N., et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification. *Circ Res.* 2010;107(4):466-75. DOI:10.1161/circresaha.110.216846.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. DOI:10.1007/s00198-018-4704-5.
- Frith J.C., Mönkkönen J., Blackburn G., et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to atoxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1358-67. DOI:10.1359/jbmr.1997.12.9.1358.
- Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell.* 1992;70(3):389-99.
- van Beek E., Pieterman E., Cohen L., et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264(1):108-11. DOI:10.1006/bbrc.1999.1499.
- Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., Barbagallo M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus.* 2005;14(9):773-9. DOI:10.1191/0961203305lu2219oa.
- Danenberg H.D., Golomb G., Groothuis A., et al. Liposomal alendronate inhibits systemic innate immunity and reduces in-stent neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation.* 2003;108(22):2798-804. DOI:10.1161/01.CIR.0000097002.69209.CD.
- Wu L., Zhu L., Shi W.H., et al. Zoledronate inhibits the proliferation, adhesion and migration of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2009;602(1):124-31. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.10.043.
- Zhao Z., Shen W., Zhu H., et al. Zoledronate inhibits fibroblasts proliferation and activation via targeting TGF- $\beta$  signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3021-31. DOI:10.2147/DDDT.S168897.
- Izutani H., Miyagawa S., Shirakura R., et al. Recipient macrophage deletion reduces the severity of graft coronary arteriosclerosis in the rat transplantation model. *Transplant Proc.* 1997;29:861-2.
- Myers D.T., Karvelis K.C. Incidental detection of calcified dialysis graft on Tc-99m MDP bone scan. *Clin Nucl Med.* 1998;23(3):173-4.
- Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X., et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol Toxicol.* 1998;83:125-31.
- Koshiyama H., Nakamura Y., Tanaka S., et al. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2793-6. DOI:10.1210/jcem.85.8.6748.
- Celiloglu M., Aydin Y., Balci P., et al. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with post-menopausal osteoporosis. *Menopause.* 2009;16(4):689-93. DOI:10.1097/gme.0b013e318194cafd.

## Закключение

На сегодняшний день можно сделать вывод, что большинство исследований антиостеопорозных препаратов не показали статистически значимого положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, и, в частности, на процесс сосудистой кальцификации. У некоторых препаратов выявлены нежелательные явления, повышающие сердечно-сосудистый риск. Со стороны действия сердечно-сосудистых препаратов выявлена противоположная тенденция, и большая часть исследований продемонстрировала позитивное влияние разных классов препаратов на МПК и маркеры костного обмена. Противоречия остаются в исследованиях по влиянию кардиологических препаратов на переломы, связанные с хрупкостью костной ткани. Учитывая общие звенья в патогенезе атеросклероза и остеопороза, продолжается поиск общих мишеней для терапевтического вмешательства и новых препаратов.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Delibasi T., Emral R., Erdogan M.F., et al. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther.* 2007;24(2):319-25. DOI:10.1007/BF02849900.
- Gonnelli S., Caffarelli C., Tanzilli L., et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2014;61:27-32. DOI:10.1016/j.bone.2013.12.017.
- Luckish A., Cernes R., Boaz M., et al. Effect of long-term treatment with risedronate on arterial compliance in osteoporotic patients with cardiovascular risk factors. *Bone.* 2008;43(2):279-283. DOI:10.1016/j.bone.2008.03.030.
- Ariyoshi T., Eishi K., Sakamoto I., et al. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2006;26(4):215-222. DOI:10.2165/00044011-200626040-00006.
- Hashiba H., Aizawa S., Tamura K., Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial.* 2006;10(1):59-64. DOI:10.1111/j.1744-9987.2006.00345.x.
- Okamoto M., Yamanaka S., Yoshimoto W., Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant.* 2014;2014:269613. DOI:10.1155/2014/269613.
- Torregrosa J.V., Fuster D., Gentil M.A., et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation.* 2010;89(12):1476-81. DOI:10.1155/2014/269613.
- Hill J.A., Goldin J.G., Gjertson D., et al. Progression of coronary artery calcification in patients taking alendronate for osteoporosis. *Acad Radiol.* 2002;9(10):1148-52.
- Tanko L.B., Qin G., Alexandersen P., et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2005;16:184-90. DOI:10.1007/s00198-004-1662-x.
- Elmariah S., Delaney J.A., O'Brien K.D., et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(21):1752-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.050.
- Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging.* 2011;28(1):63-82. DOI:10.2165/11203300-000000000-00000.
- Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;261(8):756-65. DOI:10.1056/NEJMoa0809493.
- Lerman D.A., Prasad S.1., Alotti N. Denosumab could be a potential inhibitor of valvular interstitial cells calcification in vitro. *Int J Cardiovasc Res.* 2016;5(1). DOI:10.4172/2324-8602.1000249.
- Helas S., Goettsch C., Schoppet M., et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175(2):473-8. DOI:10.2353/ajpath.2009.080957.

29. Samelson E.J., Miller P.D., Christiansen C., et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):450-7. DOI:10.1002/jbmr.2043.
30. University of Edinburgh. Study Investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on progression of calcific aortic stenosis SALTIERE II. 2014 [cited by May 27, 2019]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NOTO2132026>.
31. Guo J., Liu M., Yang D. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab.* 2010;11(2):161-71. DOI:10.1016/j.cmet.2009.12.007.
32. Robling A.G., Kedlaya R., Ellis S.N., et al. Anabolic and catabolic regimens of human parathyroid hormone 1-34 elicit bone- and envelop-specific attenuation of skeletal effects in SOST-deficient mice. *Endocrinology.* 2011;152(8):2963-75. DOI:10.1210/en.2011-0049.
33. Rhee Y., Allen M.R., Condon K., et al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):1035-46. DOI:10.1002/jbmr.304.
34. McClung M.R., Martin J.S., Miller P.D., et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165(2):1762-8. DOI:10.1001/archinte.165.15.1762.
35. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Engl J Med.* 2007;357:2028-39 DOI:10.1056/NEJMoa07140.
36. Shao J.S., Cheng S.L., Charlton-Kachigian N. Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem.* 2003;278:50195-202. DOI:10.1074/jbc.M308825200.
37. Celer O., Akalin A., Oztunali C., Effect of teriparatide treatment on endothelial function, glucose metabolism and inflammation markers in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol.* 2016;85(4):556-60. DOI:10.1111/cen.13139.
38. Yoda M., Imanishi Y., Nagata Y. et al. Teriparatide therapy reduces serum phosphate and intima-media thickness at the carotid wall artery in patients with osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(1):32-9. DOI:10.1007/s00223-015-0007-4.
39. Passeri E., Mazzaccaro D., Sansoni V., et al. Effects of 12-months treatment with zoledronate or teriparatide on intima-media thickness of carotid artery in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738418822439. DOI:10.1177/2058738418822439.
40. Cheng X.W., Kikuchi R., Ishii H., et al. Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):211-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.004.
41. Zhao H., Qin X., Wang S., et al. Increased cathepsin K levels in human atherosclerotic plaques are associated with plaque instability. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3471-6. DOI:10.3892/etm.2017.4935.
42. Li X., Li Y., Jin J., et al. Increased Serum Cathepsin K in Patients with Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):912-9. DOI:10.3349/ymj.2014.55.4.912.
43. Samokhin A.O., Wong A., Saftig P., Bromme D. Role of cathepsin K in structural changes in brachiocephalic artery during progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):58-68. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.047.
44. Wu H., Du Q., Dai Q., Ge J., Cheng X. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(2):111-23. DOI:10.5551/jat.RV17016.
45. Stroup G., Kumar S., Jerome C. Treatment with a potent cathepsin K inhibitor preserves cortical and trabecular bone mass in ovariectomized monkeys. *Calcified Tissue International.* 2009;85(4):344-55. DOI:10.1007/s00223-009-9279-x.
46. Jerome C., Missbach M., Gamse R. Balicatib, a cathepsin K inhibitor, stimulates periosteal bone formation in monkeys. *Osteoporos Int.* 2011;22:3001-11. DOI:10.1007/s00198-011-1529-x.
47. Masarachia P., Pennypacker B., Pickarski M., et al. Odanacatib reduces bone turnover and increases bone mass in the lumbar spine of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys. *J Bone Miner Res.* 2011;27:509-23. DOI:10.1002/jbmr.1475.
48. Podgorski I. Future of anticathepsin K drugs: dual therapy for skeletal disease and atherosclerosis? *Future Med Chem.* 2009;1:21-34.
49. Zerbin C.A., McClung M.R. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(4):199-209. DOI:10.1177/1759720X13490860.
50. Nakamura T., Shiraki M., Fukunaga M., et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib administered once weekly on bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis--a double-blind, randomized, dose-finding study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):367-76. DOI:10.1007/s00198-013-2398-2.
51. Langdahl B., Binkley N., Bone H., et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2251-8. DOI:10.1002/jbmr.1695.
52. Bone H.G., Dempster D.W., Eisman J.A., et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):699-712. DOI:10.1007/s00198-014-2944-6.
53. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-45.
54. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., Mc Closkey E.V. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009;44(6):1049-54. DOI:10.1016/j.bone.2009.02.014.
55. Clarkson T.B., Ethun K.F., Chen H., et al. Effects of bazedoxifene alone and with conjugated equine estrogens on coronary and peripheral artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys. *Menopause.* 2013;20(3):274-81. DOI:10.1097/GME.0b013e318271e59b.
56. Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric.* 2015;18(4):503-11. DOI:10.3109/13697137.2014.992011.

*About the Authors:*

**Irina A. Skripnikova** – MD, PhD., Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Olga V. Kosmatova** – MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Maria A. Kolchina** – MD, Doctor, Advisory Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Margarita A. Myagkova** – MD, Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Nurviyat A. Alikhanova** – PhD, Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Скрипникова Ирина Анатольевна** – д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

**Косматова Ольга Владимировна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

**Колчина Мария Александровна** – врач, консультативное отделение, НМИЦ ПМ

**Мягкова Маргарита Анатольевна** – н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ

**Алиханова Нурвилят Арсланалиевна** – к.м.н., м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ПМ