

УДК 616.71-007.234:[614.23:616./4]

Н. В. ГРИГОРЬЕВА

/ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина/

Ятрогенный остеопороз. Часть I

Резюме

В статье представлен анализ современных литературных данных относительно влияния некоторых лекарственных средств на риск остеопоротических переломов. Описаны механизмы их влияния на костную ткань и другие эффекты, способствующие увеличению риска падений и ухудшению показателей минеральной плотности костной ткани. В первой части статьи проанализированы отрицательные эффекты глюкокортикоидов, антацидов и антигипертензивных препаратов в развитии ятрогенного остеопороза. Также представлены современные данные о стратегиях профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Ключевые слова: ятрогенный остеопороз, глюкокортикоиды, ингибиторы протонной помпы, антациды, антигипертензивные препараты, диуретики, перелом

На сегодняшний день системный остеопороз остается важной медико-социальной проблемой в связи со своими грозными осложнениями – малотравматичными переломами. Переломы бедренной кости, тел позвонков и костей предплечья являются наиболее частыми и важными переломами при остеопорозе, они связаны с возрастанием частоты нетрудоспособности, снижением качества жизни пациентов и увеличением общей смертности [1–4].

В структуре системного остеопороза наибольшую часть занимают постменопаузальный и сенильный остеопороз, однако среди пациентов молодого возраста значимую роль отводят вторичному остеопорозу [3–6]. Последний развивается как в результате многочисленных заболеваний (ревматические заболевания, патология щитовидной и паращитовидной желез, эстрогенодефицитные состояния, заболевания органов пищеварения, почек, системы крови и др.), так и в результате применения лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения различных заболеваний и коррекции определенных состояний. Остеопороз, развивающийся при использовании ЛС, принято называть «ятрогенным», хотя, согласно современным представлениям, термин «ятрогения» (греч. *iatros* – врач + греч. *γενεα* – рождение) является более широким и предполагает изменения, развившиеся как в результате каких-либо действий врача, так и в результате его бездействия.

Термин «ятрогения» включает любые нежелательные или неблагоприятные последствия каких-либо медицинских мероприятий (профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур), приводящих к нарушениям функций организма, ограничению деятельности, инвалидизации или смерти. Отсутствие адекватных мероприятий по предупреждению потери костной ткани в случае наличия какого-либо заболевания, способствующего развитию системного остеопороза (ревматические, эндокринные заболевания и

др.), также будет приводить к увеличению частоты ятрогенного остеопороза.

В настоящее время расширяется арсенал ЛС, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани и риск переломов (табл. 1), и накапливаются данные относительно механизмов их влияния [6–10]. Однако данные относительно негативного влияния некоторых препаратов (метотрексат, оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) и в настоящее время остаются противоречивыми, а сила данного влияния может зависеть от дозы ЛС, периода жизни пациента (детский, репродуктивный, пременопаузальный) и других факторов.

Несмотря на прогрессирующую потерю костной ткани, снижение показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ), ухудшение ее прочности и увеличение риска низкоэнергетических переломов при развитии ятрогенного остеопороза, механизмы отрицательного влияния различных ЛС на метаболизм костной ткани очень разнообразны [7–9]. Так, если при использовании глюкокортикоидов и нефракционированного гепарина основным патогенетическим механизмом потери костной ткани является снижение ее формирования, то при применении препаратов тироксина – увеличение темпов костной резорбции, ингибиторов ароматазы и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов – снижение синтеза эстрогенов, участвующих в регуляции метаболизма костной ткани, при использовании ингибиторов протонной помпы – снижение уровня абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), при использовании ингибиторов селективного захвата серотонина – угнетение его транспорта. Механизмы возможного отрицательного влияния на костную ткань некоторых ЛС (антиэпилептические препараты, ингибиторы кальциневрина и др.) до сих пор остаются до конца не ясными, а многочисленные исследования в этом поле активно продолжаются [7–10].

Таблица 1. Лекарственные средства, влияющие на метаболизм костной ткани

Кортикостероиды	Антикоагулянты	Иммунодепрессанты	Тетрациклин
Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	Гипогликемические средства (тиазолидиндионы)	Антинеопластические химиотерапевтические средства	Алюминий-содержащие антациды
Ингибиторы ароматазы	Петлевые диуретики	Тиреоидные гормоны [#]	Антиконвульсанты
Депо-медроксипрогестерона ацетат	Ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус ^{##})	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Антагонисты гистаминовых рецепторов H ₂
Барбитураты	Тамоксифен	Метотрексат*	Препараты лития
Адреноблокаторы*	Андроген-депривационная терапия	Пероральные ретиноиды	Оральные контрацептивы*
Антиретровирусные препараты	Ингибиторы протонной помпы	Нестероидные противовоспалительные препараты*	

Примечания: [#] – при избыточном содержании; ^{##} – у женщин в менопаузальном периоде; * – данные противоречивы.

Одним из важных факторов риска остеопоротических переломов у пациентов старших возрастных групп является увеличение частоты падений. В недавно проведенном мета-анализе, в котором оценили влияние 9 основных классов препаратов, влияющих на риск падения у 79 081 пациента старше 60 лет [11], выявлено достоверное увеличение показателей риска при использовании гипертензивных средств, диуретиков, β-блокаторов, седативных и снотворных средств, нейролептиков и антипсихотиков, антидепрессантов и др. (табл. 2), что может оказывать значимое влияние на риск переломов.

Кроме влияния на риск падений, различные ЛС могут изменять МПКТ с и без изменения ее прочностных характеристик. Кроме того, в последнее время накапливаются результаты исследований, свидетельствующие о некотором избирательном действии различных ЛС на трабекулярную и кортикальную костную ткань, что может объяснить различия в структуре остеопоротических переломов.

Глюкокортикоиды

Известный ревматолог Т. Пинкус сказал: «Немного глюкокортикоидов (ГК), как стакан вина, могут быть полезными многим (пациентам), много глюкокортикоидов, как бутылка вина, вредны всем». Несмотря на положительные эффекты данной группы препаратов и широкое их применение в лечении аллергических, ревматических и других воспалительных заболеваний, а также при комплексной иммуносупрессивной терапии после трансплантации, на сегодняшний день большинство клиницистов придерживаются следующего принципа их назначения: «Так много, насколько нужно, и так мало, насколько возможно».

Глюкокортикоиды достаточно широко используют в рутинной клинической практике в связи с их выраженными положительными эффектами. В популяционном исследовании, проведенном Walsh L. J. и соавт. [12], было продемонстрировано, что 0,5 % пациентов от общей численности населения и 1,4 % пациентов в возрасте 55 лет и более (1,7 % женщин) принимают ГК. Наиболее часто назначаемым ГК является преднизолон (97 %), средняя его доза составляет 8,0 мг/д, а средняя продолжительность применения – три года. Наиболее частыми показаниями для длительного назначения пероральных ГК в данном исследовании были ревматоидный артрит (23 %), ревматическая полимиалгия (22 %), бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких (19 %).

Применение ГК является наиболее частой причиной ятрогенного остеопороза [13–15]. Механизм их влияния на увеличение риска переломов многогранен и предполагает воздействие как на костную, так и на мышечную массу, гормональный гомеостаз, абсорбцию и экскрецию микроэлементов и др. На сегодняшний день показано, что применение ГК увеличивает темпы костной резорбции и угнетает формирование костной ткани, способствует ускоренному апоптозу остеоцитов, снижает всасывание кальция в ЖКТ, увеличивает его почечную экскрецию, способствует нарушению микроархитектоники костной ткани и снижению показателей МПКТ [14–19]. Увеличенный риск переломов при ГК-индуцированном остеопорозе является результатом как снижения костной массы, так и нарушения качества костной ткани. Как отмечают многие авторы [20, 21], потеря костной ткани при применении ГК более выражена в трабекулярной кости (напр., шейке бедренной кости и телах позвонков), чем в кортикальной кости (напр., кости предплечья).

Кроме того, на увеличение риска переломов влияет возрастание частоты падений, связанное как с прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, так и с сопутствующими заболеваниями и состояниями (напр., катаракта, снижение остроты зрения и др.), которые сами по себе являются дополнительными отрицательными эффектами применения ГК [14, 15, 19].

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз является ранним осложнением применения ГК, снижение МПКТ начинается

Таблица 2. Риск падений у пациентов, использующих лекарственные средства разных групп [11]

Группа препаратов	Относительный риск (95 % ДИ)
Антидепрессанты	1,68 (1,47–1,91)
Нейролептики и антипсихотики	1,59 (1,37–1,83)
Бензодиазепины	1,57 (1,43–1,72)
Седативные и снотворные средства	1,47 (1,35–1,62)
Антигипертензивные средства	1,24 (1,01–1,50);
Нестероидные противовоспалительные препараты	1,21 (1,01–1,44)
Бета-блокаторы	1,01 (0,86–1,17)
Диуретики	1,07 (1,01–1,14);
Наркотики	0,96 (0,78–1,18)

Примечание. ДИ – доверительный интервал (табл. 2 и 3).

сразу после начала ГК-терапии, максимальный темп потери костной ткани наблюдается через 6 мес. с потерей до 12 % костной массы в первый год их использования. В последующем, при сохранении стабильности дозы и режима приема ГК, прогрессирование потери костной массы замедляется и составляет 2–3 % в год [13–15]. Примечательно, что увеличение риска остеопоротических переломов при ГК-остеопорозе не коррелирует со степенью снижения показателей МПКТ, часто переломы возникают на фоне остеопении или нормальных показателей костной ткани, что требует учета данного фактора при оценке риска переломов и мониторинге состояния костной ткани.

Развитие вторичного остеопороза у пациентов, принимающих ГК, также зависит от их дозы, длительности применения и формы введения. Несмотря на продолжающиеся дискуссии относительно «безопасной» в отношении костной ткани дозы преднизолона, во многочисленных исследованиях продемонстрировано [13, 15, 17, 18] увеличение риска остеопоротических переломов при увеличении дозы ГК и длительности их приема, а также при использовании пероральных форм препаратов, по сравнению с ингаляционным введением. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании с использованием базы данных GPRD (General Practice Research Database), продемонстрирован дозозависимый эффект в увеличении риска как вертебральных, так и невертебральных остеопоротических переломов [17] (табл. 3).

Одними из наиболее часто встречающихся и опасных с точки зрения клинического течения и прогноза переломов у пациентов с ГК-индуцированным остеопорозом являются вертебральные переломы. Последние часто проявляют себя болью в спине, возникают на фоне остеопении или нормальных показателей МПКТ и являются важным фактором риска последующих остеопоротических переломов. По данным Walsh L. J. и соавт. [22], относительный риск переломов тел позвонков у пациентов, принимающих преднизолон, возрастает с увеличением его кумулятивной дозы (I кварталя (3,4–12 г) – 48 %, II (12–21 г) – 54 %, III (21–47 г) – 64 %, IV (более 47 г) – 76 %). При этом отмечено возрастание риска и при увеличении длительности ГК-терапии (1 год – ОР=1,0; 2 года – 2,50 (95 % ДИ: 0,88–7,14), 3 года – 1,60 (95 % ДИ: 0,53–4,76); 4 года – 3,57 (95 % ДИ: 1,13–11,25). Также авторами установлено большее возрастание риска (ОР (95 % ДИ)) при назначении пероральных форм ГК, по сравнению с ингаляционными (кумулятивная доза преднизолона: 1 г 1,0; 2 г – 1,24 (0,43–3,58) и 1,16 (0,4–3,36) соответственно, 3 г – 1,94 (0,66–5,71) и 1,16 (0,4–3,36) соответственно; 4 г – 3,38 (1,09–10,55) и 1,35 (0,46–3,96) соответственно).

Однако, несмотря на меньший относительный риск ингаляционных ГК, по сравнению с их пероральной формой, все же не стоит недооценивать их отрицательное влияние на возрастание

риска остеопоротических переломов различной локализации.

Так, в мультицентровом эпидемиологическом исследовании *Evaluation of Obstructive Lung Disease and Osteoporosis study (EOLo study)* [23] было продемонстрировано, что пациенты, принимающие высокие дозы ингаляционных ГК (>1500 мкг/д беклометазона или его эквивалент), имеют достоверно больший риск вертебральных переломов (относительный риск (ОР)=1,4, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,04–1,89). Кроме того, в недавно проведенном мета-анализе [24] (43 783 пациентов, принимающих ингаляционные ГК, и 259 936 лиц контроля) показана дозозависимая связь между относительным риском невертебральных переломов (ОР=1,12; 95 % ДИ: 1,0–1,26) для каждого увеличения на 1000 мкг/д беклометазона или его ингаляционного эквивалента.

Отрицательное действие ГК реализуется отдельно от возможного эффекта основного заболевания (ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др.), ведущего к активации процессов резорбции костной ткани, вызывая аддитивный эффект на темпы ее потери. В исследовании Yeh J-H. и соавт. [25] продемонстрировано, что риск развития остеопороза у пациентов с миастенией без применения ГК достоверно увеличен и составляет 1,52 (95 % ДИ: 1,11–2,08), тогда как при их применении он возрастает еще больше и составляет 2,37 (95 % ДИ: 1,82–3,07).

В настоящее время продолжают дискуссии относительно риска переломов у пациентов после прекращения использования ГК. Некоторые исследования демонстрируют, что риск остеопоротических переломов значительно снижается после отмены пероральных ГК, другие указывают, что даже при его снижении он так и не достигает исходного уровня. Большинство исследований подтверждают тот факт, что наиболее значимое снижение риска происходит в течение первого года после прекращения терапии [13–15].

Оценка и мониторинг риска остеопоротических переломов в настоящее время являются важной частью стратегии эффективной профилактики и лечения ГК-индуцированного остеопороза [26–30]. Динамическое наблюдение за пациентами, принимающими ГК, предполагает расчет риска переломов как с учетом дозы ГК, так и наличия других факторов риска остеопороза (возраст, пол, сопутствующая патология и др.).

Некоторые авторы отмечают [26], что прием ГК в дозе, эквивалентной 2,5 мг/д преднизолона или выше в течение 3 мес. или более является критерием для измерения показателей МПКТ и оценки риска остеопоротических переломов. Пациенты с умеренным или высоким риском остеопоротических переломов должны получать терапию бисфосфонатами (БФ) (препараты первой линии), а при существующих противопоказаниях к их применению – терипаратид или деносумаб (препараты второй линии).

Таблица 3. Относительный риск (95 % ДИ) переломов различной локализации при применении разных доз пероральных глюкокортикоидов [17]

Локализация переломов / Доза глюкокортикоидов	Вся группа	< 2,5 мг/д преднизолона	2,5–7,5 мг/д преднизолона	> 7,5 мг/д преднизолона
Переломы костей предплечья	1,09 (1,01–1,17)	1,10 (0,96–1,25)	1,04 (0,93–1,17)	1,19 (1,02–1,39)
Невертебральные переломы	1,33 (1,29–1,38)	1,17 (1,10–1,25)	1,36 (1,28–1,43)	1,64 (1,54–1,76)
Переломы бедренной кости	1,61 (1,47–1,76)	0,99 (0,82–1,20)	1,77 (1,55–2,02)	2,27 (1,94–2,66)
Переломы тел позвонков	2,60 (2,31–2,92)	1,55 (1,20–2,01)	2,59 (2,16–3,10)	5,18 (4,25–6,31)

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз – единственный ятрогенный остеопороз, лечение которого обосновано, разработано и представлено во многочисленных национальных и международных рекомендациях [27–30]. Так, в 2017 году опубликованы обновленные рекомендации Американского ревматологического колледжа [30] (табл. 4) относительно профилактики и лечения ГК-остеопороза, в которых оценка риска и выбор лечебных интервенций произведены с учетом возраста пациента и наличия сопутствующих факторов риска.

Существующие литературные данные относительно клинически значимого эффекта ГК в прогрессирующей потере костной ткани и развитии остеопороза требуют учета как особенностей их назначения (длительность, доза, форма введения), так и особенностей конкретного пациента (с учетом дополнительных факторов риска). Мониторинг показателей МПКТ и риска остеопоротических переломов (в частности, с использованием анкеты FRAX) позволит своевременно оценить степень данного риска и своевременно и эффективно определить стратегию профилактики и лечения ГК-индуцированного остеопороза.

Антациды (ингибиторы протонной помпы и антагонисты гистаминовых рецепторов H₂)

В последние годы в литературе все чаще обсуждается отрицательное влияние некоторых антацидов на увеличение риска системного остеопороза и переломов [31–36], в большей степени выраженное для ингибиторов протонной помпы (ИПП) и в меньшей степени – для антагонистов гистаминовых рецепторов H₂ (H₂PA). Некоторые, хотя и не все авторы, подтверждают такое влияние, другие отмечают дозозависимый эффект этих ЛС.

Детальный анализ показателей относительного риска переломов бедренной кости у пациентов, принимающих ИПП и H₂PA, в зависимости от дневной и кумулятивной доз (табл. 5), представлен в исследовании D. A. Corley и соавт. [32]. Пациенты с переломами бедренной кости достоверно чаще, чем лица контрольной группы, получали ИПП ≥ 2 лет (отношение шансов [ОШ]=1,30, 95 % ДИ: 1,21–1,39) или H₂PA (ОШ=1,18, 95 % ДИ: 1,08–1,29). Показатели риска снижались после прекращения приема препаратов (ОШ=1,30, 95 % ДИ: 1,21–1,41 для пациентов, принимающих ИПП в течение последнего года, 1–1,9 года назад (ОР=1,24, 95 % ДИ: 0,90–1,72); 2–2,9 года (ОР=1,09, 95 % ДИ: 0,64–1,85), 3–5,9 лет назад (ОР=0,69, 95 % ДИ: 0,37–1,28). Более высокие дозы (но не увеличение кумулятивной дозы) были связаны с повышенным риском переломов и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска.

В недавно проведенном мета-анализе [33] продемонстрировано увеличение риска перелома бедренной кости у пациентов, принимающих ИПП (ОР=1,25 (95 % ДИ: 1,14–1,37), по сравнению с лицами, не принимающими ЛС данной группы, а также увеличение риска переломов тел позвонков (ОР=1,50; 95 % ДИ: 1,32–1,72), при отсутствии достоверного изменения риска переломов костей предплечья (ОР=1,09; 95 % ДИ: 0,95–1,24). Анализ в подгруппах позволил выявить увеличение риска переломов бедренной кости при использовании как высоких, так и низких доз ИПП. Однако оценка результатов в зависимости от длительности при-

ема ИПП подтверждала достоверное увеличение риска переломов бедренной кости только при краткосрочном их применении (ОР=1,24, 95 % ДИ: 1,19–1,28), тогда как длительное использование не было связано с увеличением данного риска (ОР=1,30, 95 % ДИ: 0,98–1,70). Авторы призывают с осторожностью интерпретировать результаты данных исследований в связи со значительной статистической и клинической гетерогенностью исследований относительно влияния ИПП на риск переломов.

Другой мета-анализ переломов у пациентов, принимающих ИПП и H₂PA [36], включающий 12 исследований и 1 521 062 пациента, продемонстрировал достоверное увеличение риска переломов тел позвонков (ОР=1,50, 95 % ДИ: 1,32–1,72, $p < 0,001$) у больных, принимающих ИПП, но не у пациентов, принимающих H₂PA (ОР=1,05; 95 % ДИ: 0,92–1,19, $p = 0,50$). Похожие результаты получены и для переломов шейки бедренной кости (ОР=1,23, 95 % ДИ: 1,11–1,36, $p < 0,001$ для ИПП и ОР=1,12, 95 % ДИ: 0,99–1,27, $p = 0,06$ для H₂PA, соответственно). Анализ всех остеопоротических переломов у пациентов, принимающих различные антациды, продемонстрировал достоверное увеличение риска для ИПП (ОР=1,20; 95 % ДИ: 1,11–1,30, $p < 0,001$) и недостоверное для H₂PA (ОР=1,08; 95 % ДИ: 1,00–1,18, $p = 0,06$). В связи с полученными результатами авторы [36] предлагают отдавать предпочтение применению H₂PA, по сравнению с ИПП, у пациентов с высоким риском переломов. Однако они также отмечают, что анализируемые исследования отличаются большой гетерогенностью (за исключением исследований, анализирующих риск вертебральных переломов), что побуждает с осторожностью относиться к интерпретации результатов и требует дальнейших исследований.

В настоящее время точный механизм отрицательного влияния антацидов на увеличение риска остеопоротических переломов до конца не ясен, в литературе обсуждаются несколько возможных путей, посредством которых ингибирование соляной кислоты в ЖКТ может теоретически влиять на этот риск [32, 35, 38]. Во-первых, снижение экскреции соляной кислоты способствует развитию гипохлоргидрии, что может непосредственно ухудшать всасывание кальция в ЖКТ, ведущее к ухудшению показателей МПКТ и возрастанию риска переломов, что подтверждено в некоторых, но не во всех исследованиях. Большинство солей кальция, в том числе карбонат и хлорид, малорастворимы и требуют кислой среды для увеличения кальциевой ионизации и, следовательно, абсорбции. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют пациентам, принимающим ИПП, принимать кальция цитрат, который, в отличие от кальция карбоната, не требует кислой среды для абсорбции [32]. Во-вторых, ингибирование соляной кислоты путем гипергастринемии также может способствовать развитию гиперплазии паращитовидных желез и гиперпаратиреозу, который ведет к снижению показателей МПКТ, хотя наличие этого эффекта также подтверждают не все исследователи. Третий возможный механизм влияния препаратов данных групп на увеличение риска остеопоротических переломов заключается в изменении темпов костного ремоделирования. Протонные насосы локально подкисляют кость на уровне остеокласта, и это локальное подкисление используется для инициации процессов ремоделирования костной ткани. ИПП ингибируют желудочную H⁺-K⁺-АТФазу, поэтому высказывается предположение, что они также могут ингибировать вакуолярный тип H⁺-АТФазы остеокластов. Общеизвестно, что прочность костной

Таблиця 4. Рекомендації по ініціації заходів для профілактики ГК-індуцированого остеопорозу у візрослих (жінки недетородного віку та чоловіки), починаючих тривалу терапію ГК [30]

Група пацієнтів	Рекомендації
Пацієнти, приймаючі преднизолон в дозі >2,5 мг/д в течение останніх 3 мес.	Оптимізація споживання кальцію (1000–1200 мг/д) і вітаміну D (600–800 МЕ/д) і модифікація образу життя (сбалансована дієта, підтримка ваги в рекомендованому діапазоні, відмова від куріння, регулярні фізичні вправи (важко-несучі та на опір), обмеження вживання алкоголю до 1–2 р/д без необхідності лікування (Умовна рекомендація із-за косвенних доказів впливу модифікації образу життя на ризик переломів, слабкі докази впливу кальцію і вітаміну D на ризик переломів у пацієнтів, приймаючих ГК, а також косвенні дані про користь застосування кальцію і вітаміну D в зменшенні ризику переломів в загальній популяції хворих на остеопороз)
Пацієнти в віці 40 років і старші з низьким ризиком переломів	Оптимізація споживання кальцію і вітаміну D, модифікація образу життя переважно над призначенням БФ, терипаратиду, деносумаба або ралоксифена (Умовна рекомендація для застосування кальцію і вітаміну D по порівнянню з застосуванням пероральних БФ, терипаратиду і деносумаба із-за низької якості доказів про додаткові переваги в запобіганні переломів інших альтернативних методів лікування в цій групі. Сильна рекомендація для кальцію і вітаміну D, по порівнянню з внутрішніми БФ і ралоксифеном, із-за низької якості доказів про додаткові переваги і потенціальні ризики в цій групі)
Пацієнти в віці 40 років і старші з середнім ризиком переломів	Лікування пероральними БФ переважно, ніж призначення монотерапії кальцієм і вітаміном D, внутрішніх БФ, терипаратиду, деносумаба або ралоксифена. Пероральні БФ переважно із-за їх безпеки, ціни і низького рівня доказів про переваги інших антиостеопоротических препаратів в зменшенні ризику переломів. Інші методи лікування можуть бути використані в наступному порядку при неможливості застосування пероральних БФ: 1. Внутрішні БФ – профіль безпеки гірше, по порівнянню з пероральними БФ; 2. Терипаратид – вища ціна терапії з щоденними ін'єкціями; 3. Деносуаб – відсутність даних про безпеку у пацієнтів, отримувалих імунідепресанти; 4. Ралоксифен (для жінок в періоді постменопаузи, у яких неможливо застосування одного з перелічених вище ЛС) – відсутність достаточних даних про переваги (вплив на ризик переломів позвонків і тазової кістки у пацієнтів, приймаючих ГК) і потенціальній шкоді (ризик гіперкоагуляції, смертність). Умовні рекомендації із-за косвенних і низькоякісних даних, порівнюють переваги і недоліки альтернативних методів лікування у осіб з середнім ризиком переломів
Пацієнти в віці 40 років і старші з високим ризиком переломів	Лікування пероральним БФ переважно над призначенням кальцію і вітаміну D, внутрішніх БФ, терипаратиду, деносумаба або ралоксифена. Пероральні БФ переважно з точки зору їх безпеки і ціни, а також із-за відсутності доказів переваг при використанні інших антиостеопоротических препаратів. Інші методи лікування (при неможливості застосування пероральних БФ): те ж, що і у пацієнтів в віці 40 років і старші з середнім ризиком переломів. Сильна рекомендація для пероральних БФ, по порівнянню з кальцієм і вітаміном D, із-за сили косвенних доказів про їх ефективність в зменшенні ризику переломів і низької шкоди. Всі інші рекомендації умовні із-за косвенних і низькоякісних даних, порівнюють переваги і шкоду альтернативних методів лікування у осіб з високим ризиком переломів
Пацієнти молодше 40 років з низьким ризиком переломів	Оптимізація споживання кальцію і вітаміну D, модифікація образу життя переважно над призначенням БФ, терипаратиду або деносумаба (Умовна рекомендація для кальцію і вітаміну D, по порівнянню з пероральними БФ, терипаратидом і деносумабом, із-за низької якості доказів про додаткові переваги в зменшенні ризику переломів у інших альтернативних методів лікування, їх ціни і потенціальній шкоді. Сильна рекомендація для кальцію і вітаміну D, по порівнянню з внутрішніми БФ, із-за низької якості доказів про переваги в зменшенні ризику переломів в цій групі пацієнтів)
Пацієнти молодше 40 років з середнім або високим ризиком переломів	Лікування пероральними БФ переважно над монотерапією кальцієм і вітаміном D і над призначенням внутрішніх БФ, терипаратиду і деносумаба. Пероральні БФ переважно з точки зору безпеки і ціни із-за відсутності доказів про переваги при використанні інших антиостеопоротических препаратів. Інші методи лікування (при неможливості застосування пероральних БФ) те ж, що і у пацієнтів в віці 40 років і старші з середнім ризиком переломів, крім інформації про ралоксифен (Умовні рекомендації із-за низької і дуже низькоякісних доказів про зменшення ризику переломів, косвенних і низькоякісних даних, порівнюють переваги і шкоду альтернативних методів лікування в цій віковій групі)

Примечание. БФ – бисфосфонаты.

Таблиця 5. Відносний ризик (95 % ДІ) переломів тазової кістки у пацієнтів, приймаючих інгібітори протонної помпи і антагоністи гістамінових рецепторів-2, в залежності від щоденної і кумулятивної доз [32]

Табл./день	Кумулятивна тривалість прийому, роки						
	менше 1	1–1,9	2–3,9	4–5,9	6–7,9	8–9,9	10
Інгібітори протонної помпи							
0,01–0,74	1,08 (0,90–1,29)	1,21 (1,03–1,41)	1,23 (1,08–1,39)	1,10 (0,95–1,28)	1,35 (1,13–1,62)	0,99 (0,75–1,32)	2,07 (1,30–3,28)
0,75–1,49	1,30 (1,22–1,39)	1,36 (1,20–1,53)	1,43 (1,28–1,60)	1,18 (1,03–1,36)	1,18 (0,99–1,41)	1,36 (1,05–1,75)	1,64 (1,07–2,52)
≥1,5	1,21 (1,13–1,29)	1,51 (1,24–1,85)	1,23 (1,01–1,51)	1,59 (1,21–2,10)	1,59 (1,08–2,32)	2,39 (1,40–4,08)	1,39 (0,61–3,16)
Всі дози	1,25 (1,19–1,31)	1,31 (1,20–1,42)	1,34 (1,24–1,44)	1,21 (1,10–1,33)	1,33 (1,19–1,49)	1,33 (1,12–1,57)	1,85 (1,41–2,43)
Антагоністи гістамінових рецепторів							
0,01–0,74	1,17 (1,02–1,35)	1,09 (0,98–1,21)	1,12 (1,02–1,22)	1,03 (0,93–1,14)	1,06 (0,94–1,19)	1,32 (1,14–1,53)	1,29 (1,02–1,62)
0,75–1,49	1,18 (1,10–1,27)	1,19 (1,06–1,34)	1,14 (1,03–1,27)	1,21 (1,05–1,39)	1,23 (1,04–1,47)	0,95 (0,76–1,19)	1,20 (0,89–1,62)
≥1,5	1,14 (1,09–1,19)	1,27 (1,12–1,45)	1,34 (1,18–1,51)	1,15 (0,97–1,36)	1,25 (1,01–1,55)	1,10 (0,83–1,46)	1,53 (1,09–2,14)
Всі дози	1,11 (1,06–1,15)	1,14 (1,04–1,24)	1,15 (1,06–1,24)	1,10 (0,99–1,22)	1,02 (0,89–1,18)	1,03 (0,86–1,24)	1,31 (1,03–1,66)

ткани зависит не только от ее плотности, но и от баланса между процессами ее формирования и резорбции, поэтому, если ингибиторы протонного насоса модифицируют эту кислотность, они могут влиять и на риск переломов (риск переломов может уменьшиться при уменьшении темпов костной резорбции или увеличиться в связи со снижением показателей МПКТ без увеличения прочности костной ткани). Кроме того, длительное использование ИПП может приводить к снижению абсорбции витамина B_{12} , что способствует увеличению концентрации гомоцистеина в сыворотке крови. Высокая концентрация последнего влияет на формирование сшивок коллагена, ухудшает прочностные характеристики костной ткани, тем самым повышая риск остеопоротических переломов. Однако следует отметить, что ни один из вышеуказанных механизмов не доказан, для любого из них не ясно, могут ли кратковременные периоды ингибирования кислоты изменить баланс кальция в достаточной степени, чтобы увеличить риск перелома. Кроме того, существующие клинические исследования проведены только на ограниченной определенной части популяции, а экспериментальные исследования демонстрируют, что остеопороз может развиваться и после хирургического удаления секретирующих соляную кислоту участков желудка посредством механизмов, не зависящих от степени абсорбции кальция и уровня ПТГ, которые не воспроизводятся при использовании ИПП [32, 35, 38].

В 2011 году Food and Drug Administration (FDA) обновило свое заключение относительно отрицательного влияния применения ИПП на риск переломов бедренной кости, тел позвонков и костей предплечья. В анализ были включены исследования, в которых пациенты принимали ИПП от 1 до 12 лет. Было сделано заключение, что риск переломов выше 1) у пожилых пациентов; 2) при использовании высоких доз ИПП; 3) при увеличении длительности приема препаратов данной группы [39].

Полученные результаты относительно неблагоприятного влияния некоторых антацидов на увеличение риска переломов, с одной стороны, требуют соизмерения пользы – риска от их назначения, особенно в группе пациентов высокого риска, с другой стороны, проведения рандомизированных контролируемых исследований для получения достоверных данных в различных популяциях.

Гипотензивные препараты. Диуретики

Гипотензивные препараты занимают существенное место в лечении пациентов старших возрастных групп. В настоящее время существуют противоречивые данные относительно изменения риска переломов на фоне приема различных антигипертензивных ЛС [40–44], в частности β -блокаторов [43–48], блокаторов кальциевых каналов [40, 41], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [42, 44] и антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА) [48], диуретиков [40, 41, 44, 49–55]. В многочисленных исследованиях и мета-анализах продемонстрировано, что влияние этих препаратов на риск остеопоротических переломов разноплановое, зависит от класса препарата, возраста пациента и сопутствующей патологии. В настоящее время наибольшее количество данных относительно отрицательного риска в возникновении остеопоротических переломов накоплено относительно петлевых диуретиков (ПД) [40, 49], однако не все авторы подтверждают увеличение данного риска [52, 53]. Одни авторы подтверждают данную

связь, другие отмечают выраженный дозозависимый эффект [49]. В большом итальянском исследовании [40] с участием 81 617 пациентов в возрасте 70–90 лет, которые получали различные гипотензивные препараты и ПД, установлено, что риск переломов бедренной кости достоверно увеличивался при текущем использовании ПД (исследования случай-контроль: ОР=1,67; 95 % ДИ: 1,28–2,18, перекрестные исследования: ОР=1,49; 95 % ДИ: 1,05–2,10 соответственно). Среди пациентов в возрасте 81–90 лет, использующих ЛС данной группы на момент обследования, показатели относительного риска для вышеперечисленных типов исследований составили 1,52 (95 % ДИ: 1,04–2,21) и 1,82 (95 % ДИ: 1,10–3,00) соответственно.

Также в данном исследовании [40] установлено достоверное увеличение риска переломов бедренной кости у пациентов в возрасте 81–90 лет при использовании β -блокаторов (исследования случай-контроль: ОР=1,86; 95 % ДИ: 1,03–3,35, перекрестные исследования: ОР=1,88; 95 % ДИ: 1,01–3,48 соответственно). Подобное достоверное увеличение риска отмечено и в общей группе пациентов (70–90 лет), но только в исследованиях случай-контроль (ОР=1,69; 95 % ДИ: 1,04–2,76). Достоверного влияния других антигипертензивных препаратов на риск переломов бедренной кости в данном исследовании не выявлено (рис. 1).

В недавно проведенном мета-анализе Xiao F. и соавт. [50] оценен риск остеопоротических переломов по данным 13 исследований (4 когортных и 9 исследований случай-контроль) с участием 842 644 пациентов и 108 247 случаев переломов у лиц, принимающих ПД. Риск всех переломов у пациентов, принимавших ПД, по сравнению с лицами, их не использовавшими, был на 15 % выше (95 % ДИ: 1,04–1,26, $p < 0,01$). Риск переломов бедренной кости у пациентов, принимавших ПД, был достоверно выше (ОР=1,14 (95 % ДИ: 1,08–1,19), однако не отличался для пациентов с переломами костей предплечья (ОР=0,99; 95 % ДИ: 0,93–1,05). Показатели риска в проспективных когортных исследованиях составили 1,05 (95 % ДИ: 1,00–1,11) и 1,22 (95 % ДИ: 1,00–1,44) при исследованиях случай-контроль. Авторы данного мета-анализа сделали вывод о достоверном отрицательном увеличении общего риска переломов и переломов бедренной кости у пациентов, принимающих ПД, при этом отметили высокую гетерогенность анализируемых исследований, что может оказывать влияние на интерпретацию данных.

Тиазидные диуретики (ТД) являются одним из наиболее часто назначаемых антигипертензивных средств во всем мире. Некоторые авторы отмечают их положительное влияние на риск остеопоротических переломов, механизм которого связан с уменьшением экскреции кальция с мочой. В отличие от ПД, применение тиазидных диуретиков, по данным некоторых исследований [55], связано с более высокой МПКТ и снижением риска переломов. Однако в настоящее время существуют данные о том, что последние могут влиять на риск падений, и, соответственно, могут увеличивать частоту переломов бедренной кости.

В проспективном популяционном исследовании (*Rotterdam Study*) [55] с участием 7 891 лица в возрасте 55 лет и старше было продемонстрировано, что использование ТД ассоциировано с более низким риском перелома бедренной кости (отношение рисков ОШ=0,46 (95 % ДИ: 0,21–0,96), однако какого-либо дозозависимого эффекта не установлено. При этом отмечено нивелирование данного влияния через 4 мес. после прекращения использования ТД.

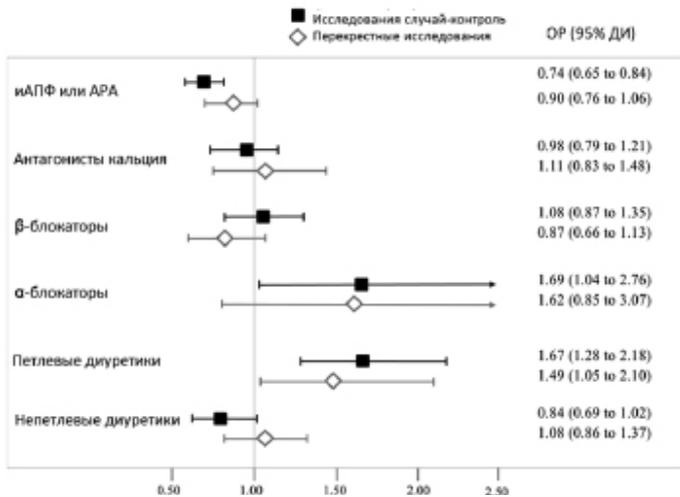


Рис. 1. Риск переломов бедренной кости у пациентов, принимающих различные антигипертензивные препараты [40]

В Кокрановском обзоре, проведенном Aung K. и соавт [56], проанализированы результаты 21 исследования с участием почти 400 000 лиц (6 когортных исследований, 15 исследований случай-контроль). Мета-анализ когортных исследований показал, что применение ТД достоверно связано с уменьшением риска переломов бедренной кости на 24 % (OR=0,76; 95 % ДИ: 0,64–0,89, p=0,0009). Исследования случай-контроль характеризовались высокой гетерогенностью, в связи с чем авторы решили не предоставлять объединенные результаты, однако сделали вывод о необходимости проведения рандомизированных контролируемых исследований для получения окончательного заключения относительно влияния тиазидных диуретиков на риск остеопоротических переломов.

По данным некоторых авторов [54], несмотря на то, что ТД уменьшают кальцийурию, они также могут вызывать гипонатриемию, которая связана с повышением риска вертебральных переломов. Петлевые диуретики, наоборот, увеличивают кальцийурию, что ведет к снижению показателей МПКТ и увеличению риска переломов, однако они редко вызывают гипонатриемию.

В проспективном когортном исследовании [54] 55 780 женщин в возрасте 55–82 лет, без переломов в анамнезе, принимавших участие в *Nurses' Health Study*, оценивали риск переломов тел позвонков при использовании диуретиков (с помощью опросника, каждые 4 года). Относительный риск симптоматических вертебральных переломов у пациентов, использующих ТД, был достоверно выше, по сравнению с показателями лиц, не использующих ЛС данной группы (OR=1,47 (95 % ДИ: 1,18–1,85)). Соответствующий показатель у пациенток, принимавших ПД, составил 1,59 (95 % ДИ: 1,20–2,25), в связи с чем авторами сделан вывод о том, что если ПД могут увеличивать риск как переломов бедренной кости, так и переломов тел позвонков, то применение ТД может оказывать непосредственное влияние на увеличение риска вертебральных переломов.

Таким образом, существующие в настоящее время данные относительно влияния антигипертензивных препаратов на риск остеопоротических переломов свидетельствуют о наиболее выраженном влиянии ПТ; данные относительно других классов

препаратов противоречивы и требуют подтверждения в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях.

В настоящее время глюкокортикоиды, антациды и антигипертензивные препараты относят к наиболее широко назначаемым классам ЛС. Их отрицательное влияние на метаболизм костной ткани и ее прочность может способствовать увеличению риска остеопоротических переломов, усугубляя клиническое течение основного заболевания, что требует взвешенного подхода к их подбору, мониторингованию сопутствующих факторов риска и показателей МПКТ и разработки адекватной стратегии профилактики и лечения ятрогенного остеопороза.

В следующей части данного обзора будут проанализированы влияния на риск остеопоротических переломов нестероидных противовоспалительных средств и препаратов, использующихся для лечения неврологических, ревматических и дерматологических заболеваний, а также представлены современные направления в профилактике и лечении ятрогенного остеопороза.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

- Coughlan T. Osteoporosis and fracture risk in older people / T. Coughlan, F. Dockery // Clin. Med. (Lond). – 2014. – No. 14 (2). – P. 187–91. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-2-187.
- Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the Study of Osteoporotic Fractures / B. A. Christiansen, S. L. Harrison, H. A. Fink [et al.] // Osteoporos. Int. – 2018. – Jul 10. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6.
- Поворознюк В. В. Остеопороз в практике врача-интерниста / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева, Т. В. Орлик [и др.]. – К., 2014. – 198 с.
- Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). Т. 4. / В. В. Поворознюк. – К., 2014. – 672 с.
- Byreddy D. V. Drug-induced osteoporosis: from Fuller Albright to aromatase inhibitors / D. V. Byreddy, M. F. Bouchonville, E. M. Lewiecki // Climacteric. – 2015. – No. 18, Suppl. 2. – P. 39–46. DOI: 10.3109/13697137.2015.1103615.
- Mazziotti G. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications / G. Mazziotti, E. Canalis, A. Giustina // Am. J. Med. – 2010. – No. 123 (10). – P. 877–884. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.028.
- Davidge C. J. Pitts Update on Medications with Adverse Skeletal Effects / C. J. Davidge Pitts, A. E. Kearns // Mayo Clin. Proc. – 2011. – No. 86 (4). – P. 338–343. DOI: 10.4065/mcp.2010.0636
- Hant F. N. Drugs that may harm bone: Mitigating the risk / F. N. Hant, M. B. Bolster // Cleve. Clin. J. Med. – 2016. – No. 83 (4). – P. 281–288. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15066.
- Barbosa A. P. Iatrogenic osteoporosis / A. P. Barbosa, M. R. Mascarenhas // International journal of endocrinology. – 2015. – No. 8 (72). – P. 61–66.
- Panday K. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M. B. Humphrey // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2014. – No. 6 (5). – P. 185–202. DOI: 10.1177/1759720X14546350.
- Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons / J. C. Woolcott, K. J. Richardson, M. O. Wiens [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – No. 169. – P. 1952–1960.
- Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study / L. J. Walsh, C. A. Wong, M. Pringle, A. E. Tattersfield // B. M. J. – 1996. – No. 313 (7053). – P. 344–346.
- Briot K. Bone and glucocorticoids / K. Briot // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2018. – No. 79 (3). – P. 115–8. DOI: 10.1016/j.ando.2018.04.016.
- Briot K. Glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, C. Roux // RMD Open. – 2015. – No. 8 (1). – P. e000014. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
- Поворознюк В. В. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз / В. В. Поворознюк, Є. М. Нейко, І. Ю. Головач. – К.: ТМК, 2000. – 208 с.
- Tanaka Y. Glucocorticoid-induced abnormality in bone remodeling / Y. Tanaka // Clin. Calcium. – 2017. – No. 27 (12). – P. 1731–1738. DOI: 10.1177/11217311731738.
- Use of corticosteroids and risk of fractures / T. P. Van Staa, H. G. Leufkens, L. Abenham [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2000. – No. 15. – P. 993–1000.
- Головач І. Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми [Електронний ресурс] / І. Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 3. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/24643>.

19. Беловол А. Н. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоров'я України. – 2012. – № 5. – С. 72–75.
20. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score / S. Bréban, K. Briot, S. Kolta [et al.] // J. Clin. Densitom. – 2012. – No. 15 (3). – P. 260–266.
21. Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score Indices in Women with Rheumatoid Arthritis According to the Age and Use of Glucocorticoids [Електронний ресурс] / V. V. Povozornyuk, N. V. Grygoriye, T. A. Karasevska, N. I. Dzerovich // SM Rheumatol. – 2017. – No. 1 (1). – P. 1002. – Режим доступу: <http://smjournals.com/rheumatology/in-press.php>.
22. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture / L. J. Walsh, S. A. Lewis, C. A. Wong [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – No. 166 (5). – P. 691–695.
23. Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study / S. Gonnelli, C. Caffarelli, S. Maggi [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2010. – No. 87. – P. 137–43.
24. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids / M. Weatherall, K. James, J. Clay [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – No. 38. – P. 1451–1458.
25. Increased risk of osteoporosis in patients with myasthenia gravis. A population-based cohort study / J-H. Yeh, H-J. Chen, Y-K. Chen [et al.] // Neurology. – 2014. – No. 83 (12). DOI: 10.1212/WNL.0000000000000804.
26. Hsu E. Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / E. Hsu, M. Nanes // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2017. – No. 24(6). – P. 411–417. DOI: 10.1097/MED.0000000000000368.
27. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, B. Cortet, C. Roux [et al.] // Joint Bone Spine. – 2014. – No. 81 (6). – P. 493–501.
28. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / R. M. Pereira, J. F. Carvalho, A. P. Paula [et al.] // Rev. Bras. Reumatol. – 2012. – No. 52 (4). – P. 580–593.
29. Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine / M. Sosa Henríquez, M. Díaz Curiel, A. Díez Pérez [et al.] // Rev. Clin. Esp. – 2008. – No. 208 (1). – P. 33–45.
30. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley, G. Guyatt, H. A. Fink [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2017. – No. 69 (8). – P. 1521–1537. DOI: 10.1002/art.40137.
31. Laine L. Proton pumps inhibitors and bone fractures? / L. Laine // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – No. 104, Suppl. 2. – S. 21–26. DOI: 10.1038/ajg.2009.48.
32. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients / D. A. Corley, A. Kubo, W. Zhao, C. Quessenberry // Gastroenterology. – 2010. – No. 139 (1). – P. 93–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.055.
33. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies / S. Ngamruengphong, G. I. Leontiadis, S. Radhi [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – No. 106 (7). – P. 1209–1218. DOI: 10.1038/ajg.2011.113.
34. Lau Y. T. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors / Y. T. Lau, N. N. Ahmed // Pharmacotherapy. – 2012. – No. 32 (1). – P. 67–79. DOI: 10.1002/PHAR.1007.
35. Kwok C. S. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication / C. S. Kwok, J. K. Yeong, Y. K. Loke // Bone. – 2011. – No. 48 (4). – P. 768–776. DOI: 10.1016/j.bone.2010.12.015.
36. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis / B. Zhou, Y. Huang, H. Li [et al.] // Osteoporos. Int. – 2016. – No. 27 (1). – P. 339–347.
37. Andersen B. N. Proton pump inhibitors and osteoporosis / B. N. Andersen, P. B. Ohansen, B. Abrahamsen // Curr. Opin. Rheumatol. – 2016. – No. 28 (4). – P. 420–425. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000291.
38. A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study / Yunju Jo, Eunyoung Park, Sang Bong Ahn [et al.] // Gut. Liver. – 2015. – No. 9 (5). – P. 607–614. DOI: 10.5009/gnl14135.
39. Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm>.
40. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009 / G. Corrao, P. Mazzola, M. Monzio Compagnoni [et al.] // Drugs Aging. – 2015. – No. 32 (11). – P. 927–936. DOI: 10.1007/s40266-015-0306-5.
41. Risk of falls associated with antihypertensive medication: self-controlled case series / J. Gribbin, R. Hubbard, J. Gladman [et al.] // Pharmacoepidemiol. DS. – 2011. – No. 20. – P. 879–84.
42. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly / D. A. Butt, M. Mamdani, P. C. Austin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2012. – No. 172. – P. 1739–1744.
43. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications / D. H. Solomon, H. Mogun, K. Garneau, M. A. Fischer // J. Bone Miner. Res. – 2011. – No. 26. – P. 1561–1567.
44. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies / M. Wiens, M. Etminan, S. S. Gill, B. Takkouche // J. Intern. Med. – 2006. – No. 260. – P. 350–362.
45. β 1 selectivity of b-blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients / H. J. Song, J. Lee, Y.-J. Kim [et al.] // Bone. – 2012. – No. 51. – P. 1008–1015.
46. Use of β -blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and The Netherlands / F. de Vries, P. C. Souverein, C. Cooper [et al.] // Calcif Tissue Int. – 2007. – No. 80. – P. 69–75.
47. Use of β -blockers and risk of fractures / R. G. Schlienger, M. E. Kraenzlin, S. S. Jick, C. R. Meier // JAMA. – 2004. – No. 292. – P. 1326–1332.
48. Beta-blocker use is associated with fragility fractures in postmenopausal women with coronary heart disease / M. Sosa, P. Saavedra, M. J. G. mez de Tejada [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2011. – No. 23 (2). – P. 112–117. DOI: 10.3275/7041.
49. Diuretic initiation And the Acute risk Of hip fracture / S. D. Berry, Y. Zhu, H. Choi [et al.] // Osteoporos. Int. – 2013. – No. 24. – P. 689–695.
50. Association between loop diuretic use and fracture risk / F. Xiao, X. Qu, Z. Zhai [et al.] // Osteoporos. Int. – 2015. – No. 26 (2). – P. 775–784. DOI: 10.1007/s00198-014-2979-8.
51. Rejmark L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics / L. Rejmark, P. Vestergaard, L. Mosekilde // J. Intern. Med. – 2006. – No. 259. – P. 117–124.
52. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women / L. S. Lim, H. A. Fink, T. Blackwell [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – No. 57. – P. 855–862.
53. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative / L. D. Carbone, K. C. Johnson, A. J. Bush [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – No. 169. – P. 132–140.
54. Diuretic Use and Risk of Vertebral Fracture in Women / J. M. Paik, H. N. Rosen, C. M. Gordon, G. C. Curhan // Am. J. Med. – 2016. – No. 129(12). – P. 1299–1306. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.07.013.
55. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture / M. W. Schoofs, M. van der Klift, A. Hofman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2003. – No. 139 (6). – P. 476–482.
56. Aung K. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture / K. Aung, T. Htay // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – No. 10. – CD005185. DOI: 10.1002/14651858.CD005185.pub2.

Резюме

Ятрогенний остеопороз. Частина I

Н. В. Григор'єва

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

У статті представлений аналіз сучасних літературних даних щодо впливу деяких лікарських засобів на ризик остеопоротичних переломів. Описано механізми їх впливу на кісткову тканину та інші ефекти, які сприяють збільшенню ризику падінь і погіршенню показників мінеральної щільності кісткової тканини. У першій частині статті проаналізовані негативні ефекти глюкокортикоїдів, антацидів та антигіпертензивних препаратів у розвитку ятрогенного остеопорозу. Також представлені сучасні дані щодо стратегії профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу.

Ключові слова: ятрогенний остеопороз, глюкокортикоїди, інгібітори протонної помпи, антациди, антигіпертензивні препарати, діуретики, перелом

Стаття надійшла в редакцію: 11.05.2018

Стаття пройшла рецензування: 22.06.2018

Стаття прийнята до друку: 10.06.2018

Summary

Iatrogenic osteoporosis. Part I

N. V. Grygoryeva

SI «Institute of Gerontology named after D. F. Chebotarev of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article presents an analysis of current literature data about the negative effects of some classes of drugs on the risk of osteoporotic fractures. The mechanisms of their influence on bone tissue and other effects that contribute to an increased risk of falls and deterioration of bone mineral density are described. The first part of the article analyzes the negative effects of glucocorticoids, antacids and antihypertensive drugs in the development of iatrogenic osteoporosis. In addition, modern data about strategies for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis are presented.

Key words: iatrogenous osteoporosis, glucocorticoids, proton pump inhibitors, antacids, antihypertensive drugs, diuretics, fracture

Received: 11.05.2018

Reviewed: 22.06.2018

Published: 10.06.2018