

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 II

Резюме

Во второй части данного обзора, состоящего из трех частей, представлен анализ современных литературных данных относительно влияния некоторых лекарственных средств, используемых в лечении неврологических, ревматических, дерматологических заболеваний и сахарного диабета, на метаболизм костной ткани и развитие ятрогенного остеопороза. Проанализированы отрицательные эффекты антиэпилептических препаратов, антидепрессантов, гипнотических средств, тиазолидиндионов, ингибиторов кальциневрина, метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии ятрогенного остеопороза и консолидации переломов.

Ключевые слова: ятрогенный остеопороз, антиэпилептические препараты, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, гипнотические средства, тиазолидиндионы, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты.

Продолжение, начало в №5-6/2018.

Антиэпилептические препараты

В настоящее время антиэпилептические препараты (АЭП, противосудорожные препараты или антиконвульсанты) широко используют в клинической практике, не только для лечения эпилепсии, но и в терапии мигрени, психических расстройств, хронической боли и невропатии. Существует несколько теорий возможного альтерирующего действия данных препаратов в развитии ятрогенного остеопороза [1–6], при этом высказывается предположение, что механизмы этого действия отличаются в зависимости от их влияния на ферменты печени (ферментные или неферментные АЭП) [1, 2, 6].

Активация цитохрома P450 ферментными АЭП, такими как фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин, способствует катаболизму и инактивации витамина D, уменьшая биологически активные его формы, что уменьшает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), приводит к гипокальциемии, гипофосфатемии, вторичному гиперпаратиреозу и ускоряет потерю костной массы [1, 4, 6]. Однако наличие дефицита и недостаточности витамина D продемонстрировано во многих, но не во всех исследованиях, изучавших его уровень у пациентов, принимающих АЭП, при этом некоторые исследователи подтверждают усиление темпов костного ремоделирования даже при отсутствии дефицита витамина D.

В меньшей степени исследован отрицательный эффект неферментативных АЭП в снижении показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличении риска переломов. Одно из существующих в литературе клинических наблюдений демонстрирует развитие гипофосфатемии, вторичной по отношению к синдрому Фанкони, у девочки с миоклонической эпилепсией, с развитием перелома бедренной кости при длительном

использовании вальпроевой кислоты [7]. Отмена данного препарата приводила к нормализации почечной функции, уровня фосфатов в сыворотке и положительной динамике данных рентгенографии.

Некоторые, но не все исследователи, подтверждают прямое ингибирующее действие АЭП на пролиферацию остеобластов и уменьшение содержания карбоксилированного остеокальцина, что приводит к нарушению минерализации костной ткани. Кроме того, важным механизмом потери костной ткани является нарушение метаболизма кальция за счет прямого снижения степени его кишечной абсорбции, а также уменьшения кишечного катионного транспорта [6]. Еще одним механизмом потери костной ткани является дефицит витамина K, возникающий при использовании фенитоина и приводящий к снижению уровня кальцитонина, угнетению функции остеобластов и нарушению метаболизма половых гормонов и связывающих их пептидов [6, 8].

Дополнительными факторами, способствующими потере костной ткани у пациентов с эпилепсией, являются ограничение физической активности, избегание солнечной инсоляции, сопутствующие неврологические дефициты (слабость, нарушение координации), способствующие, в том числе, увеличению риска падений. Кроме того, сопутствующий прием других лекарственных средств (ЛС) (глюкокортикоиды, гепарин), коморбидность (синдромы мальабсорбции, гормональные нарушения), изменение характера питания [8] наряду с приемом АЭП могут способствовать ускоренной потере костной ткани и увеличению риска остеопоротических переломов.

В настоящее время существующие мета-анализы подтверждают, что как ферментные (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), так и неферментные АЭП (вальпроат), связаны с ускоренной потерей костной ткани и последующим повышенным риском

остеопоротических переломов [9–12]. Так, в мета-анализе, проведенном С. Shen и соавт., включавшем 22 исследования (с участием 1 292 910 лиц в возрасте 36–82 года, принимающих АЭП, продемонстрировано, что относительный риск (relative risk (RR)) всех переломов возрастал при приеме препаратов данной группы (1,86; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,62–2,12). Подобные данные получены авторами и в отношении остеопоротических переломов (RR=1,88; 95 % ДИ: 1,40–2,53). Достоверными факторами увеличения риска переломов у пациентов, принимающих АЭП, были женский пол (RR=1,47; 95 % ДИ: 1,37–1,59), возраст 50 лет и старше (RR=1,85; 95 % ДИ: 1,61–2,13).

Наибольший риск переломов наблюдался при воздействии фенобарбитала, топирамата и фенитоина (увеличение риска соответственно на 78, 39 и 70 %), тогда как вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин и габапентин оказывали незначительное влияние на риск переломов (табл. 1) [9]. Однако в настоящее время в литературе все же существуют данные, что габапентин увеличивает риск потери костной массы и риска переломов [10, 11].

Таблица 1. Относительный риск (RR; 95 % ДИ) переломов у пациентов, принимающих различные АЭП

Лекарственное средство	Модель 1	Модель 2
Карбамазепин	1,23 (1,16–1,31)	1,26 (0,92–1,73)
Вальпроевая кислота	1,19 (1,09–1,29)	1,33 (0,93–1,91)
Ламотриджин	1,04 (0,91–1,18)	1,04 (0,91–1,18)
Фенобарбитал	1,78 (1,64–1,93)	1,78 (1,64–1,93)
Топирамат	1,39 (1,02–1,90)	1,39 (1,02–1,90)
Фенитоин	1,55 (1,37–1,74)	1,70 (1,26–2,29)
Габапентин	1,37 (1,02–1,82)	1,06 (0,45–2,51)

Примечание. Модель 1 – моделирование с использованием метода Mantel и Haenszel; Модель 2 – моделирование с использованием метода DerSimonian и Laird.

Прием как ферментных, так и неферментных АЭП приводил к увеличению общего риска переломов (соответственно RR=1,60; 95 % ДИ: 1,26–2,02 и RR=1,27; 95 % ДИ: 1,02–1,59), при этом риск был выше при приеме ферментных препаратов, по сравнению с

неферментными (RR=1,18; 95 % ДИ: 1,10–1,26). Комбинированное назначение АЭП также приводило к значимому увеличению риска переломов, по сравнению с их монотерапией (RR=1,62; 95 % ДИ: 1,40–1,87).

Общеизвестно, что важным фактором риска переломов являются падения. В систематическом обзоре, проведенном M. Maximos и соавт. [12], показано, что, по данным различных исследований, анализируемых в данном обзоре, относительный риск падений, связанный с использованием АЭП, составил от 1,29 до 1,62, при этом риск первого падения был в диапазоне от 1,8 до 6,2, а соответствующий показатель риска частых падений составлял от 2,6 до 7,1.

В мета-анализе результатов исследования Women's Health Initiative (WHI), проведенном L. D. Carbone и соавт., проанализированы показатели МПКТ, а также частота падений и переломов у пациентов, принимающих АЭП [13]. В анализ включены результаты 138 667 женщин в возрасте 50–79 лет (1 385 пациенток, принимавших АЭП, и 137 282 лиц, не принимавших препараты данной группы), средняя длительность наблюдения составила 7,7 года.

Авторами продемонстрировано, что после учета других факторов, использование АЭП было достоверно связано с увеличением риска всех переломов (отношение рисков, hazard ratio (HR) – 1,44; 95 % ДИ: 1,30–1,61), а также переломов бедренной кости (HR=1,51; 95 % ДИ: 1,05–2,17), клинически значимых переломов тел позвонков (HR=1,60; 95 % ДИ: 1,20–2,12), переломов костей предплечья и запястья (HR=1,40; 95 % ДИ: 1,11–1,76) и других переломов (HR=1,46; 95 % ДИ: 1,29–1,65). Риск остеопоротических переломов у женщин в зависимости от длительности приема антиэпилептических препаратов представлен в таблице 2.

Кроме того, авторами продемонстрировано, что использование более чем одного и использование фермент-индуцирующих АЭП также достоверно увеличивают риск малотравматичных переломов (табл. 3).

В данном исследовании показано, что прием АЭП способствовал увеличению риска падений (два и больше падений): HR=1,62; 95 % ДИ: 1,50–1,74. При этом не установлено достоверных различий показателей данного риска в зависимости от длительности терапии, которая составила у пациентов, принимающих

Таблица 2. Риск остеопоротических переломов (HR, 95 % ДИ)* у женщин в зависимости от длительности приема антиэпилептических препаратов [13]

Группы пациентов	Локализация переломов				
	все переломы	переломы бедренной кости	переломы костей предплечья или запястья	переломы тел позвонков	другие переломы
Не принимающие АЭП	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Принимающие АЭП	1,70 (1,53–1,89)	1,98 (1,38–2,85)	1,52 (1,21–1,91)	2,15 (1,62–2,86)	1,73 (1,53–1,96)
Менее 2 лет	1,60 (1,32–1,93)	2,19 (1,18–4,08)	0,95 (0,57–1,58)	2,38 (1,48–3,84)	1,76 (1,42–2,17)
2–5 лет	1,53 (1,26–1,85)	1,72 (0,89–3,32)	1,79 (1,23–2,60)	1,61 (0,91–2,85)	1,44 (1,14–1,82)
Более 5 лет	1,96 (1,66–2,33)	2,07 (1,14–3,74)	1,79 (1,26–2,55)	2,45 (1,58–3,80)	1,99 (1,63–2,42)

Примечание. * – модель с учетом возраста, расы / этнической принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), факта курения, приема алкоголя, потребления кальция, витамина D, и наличия перелома в возрасте старше 55 лет.

Таблица 3. Риск остеопоротических переломов (НР, 95% ДИ) при использовании антиэпилептических средств [13]

Группы	Модели		
	% (за год)	модель 1	модель 2
Не принимающие АЭП	2,10	1,00	1,00
Один АЭП	3,18	1,60 (1,42–1,79)	1,37 (1,22–1,54)
Более одного АЭП	4,75	2,68 (2,04–3,53)	2,12 (1,61–2,80)
Неферментный АЭП	2,86	1,44 (1,22–1,71)	1,20 (1,02–1,42)
Ферментный АЭП	3,69	1,87 (1,62–2,15)	1,64 (1,42–1,89)
Оба типа АЭП	5,39	3,02 (1,85–4,93)	2,10 (1,28–3,43)

Примечание. Модель 1 – с учетом возраста, этнической принадлежности, ИМТ. Модель 2 – с учетом возраста, расы / этнической принадлежности, ИМТ, факта курения, приема алкоголя, потребления кальция, витамина D, и наличия перелома в возрасте старше 55 лет.

данные препараты менее 2 лет (1,58; 95 % ДИ: 1,40–1,79), 2–5 лет (1,55; 95 % ДИ: 1,36–1,76) и более 5 лет (1,71; 95 % ДИ: 1,52–1,94) (с учетом возраста, расы / этнической принадлежности, ИМТ, курения, приема алкоголя, потребления кальция и витамина D, наличия перелома в возрасте старше 55 лет).

Результаты исследований биохимических маркеров костного ремоделирования у пациентов, принимающих различные АЭП [14, 15], свидетельствуют о снижении уровня кальция и витамина D в сыворотке крови, увеличении уровней паратиреоидного гормона, IGF-1 и остеокальцина, выраженных в разной степени и зависящих от вида используемого препарата. Большинство ферментных препаратов способствуют развитию дефицита и недостаточности витамина D, что отрицательно влияет на абсорбцию кальция в ЖКТ, увеличивает риск падений и вторичного гиперпаратиреоза. Однако в исследовании D. Коо и соавт. было продемонстрировано, что прием леветирацетам не был связан с увеличением уровня биохимических маркеров костного ремоделирования и, соответственно, не приводил к существенной потере костной ткани после 1 года лечения, что свидетельствует о возможном более благоприятном эффекте «новых» АЭП в метаболизме костной ткани [14].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) наряду с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) занимают важное место в лечении депрессивных расстройств, однако СИОЗС являются более предпочтительными из-за лучшей переносимости и меньшего количества антихолинергических побочных эффектов.

В настоящее время СИОЗС (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам и др.), а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), такие как дулоксетин, широко используют также в клинической практике для лечения тревожных расстройств, предменструального синдрома, периферической нейропатии, фибромиалгии и хронической мышечно-скелетной боли.

На сегодняшний день механизмы влияния СИОЗС на процессы формирования и резорбции костной ткани окончательно не

раскрыты, хотя проведенные в последнее время исследования позволили выявить рецепторы серотонина на остеобластах и остеокластах. Полагают, что серотонин может активно вмешиваться в ремоделирование костной ткани посредством воздействия на эндокринную, аутокринную, паракринную и нейрональные системы. Некоторые авторы указывают на тот факт, что переломы у пациентов, принимающих СИОЗС, возникают на фоне нормальных показателей МПКТ или остеопении, что позволяет предположить другие возможные механизмы развития ятрогенного остеопороза [16, 17].

В настоящее время показано, что СИОЗС более избирательно накапливаются в костном мозге, по сравнению с мозгом или кровью, что может быть связано с более выраженным влиянием на метаболизм костной ткани. СИОЗС повышают пресинаптическую доступность серотонина (5HT) путем ингибирования переносчика серотонина (5HTT), что приводит к блокаде обратного захвата 5HT из внеклеточного пространства.

Серотонин является, в основном, моноамином, синтезирующимся в нейронах, и способствует распространению нервных импульсов в различные области мозга путем высвобождения в синаптическую щель и связывания с постсинаптическими рецепторами. 95 % серотонина синтезируется в кишечнике, регулируя желудочно-кишечные функции, и лишь небольшая часть – в эндотелиальных клетках легких, в мозге и тромбоцитах. Было обнаружено, что серотонин, синтезируемый в кишечнике и мозге, обладает различным действием на метаболизм костной ткани.

Так, было продемонстрировано, что серотонин, синтезируемый в кишечнике, угнетает пролиферацию остеобластов путем связывания с рецептором Htr1b, экспрессируемом на поверхности остеобласта, что приводит к уменьшенной экспрессии циклин-генов и, следовательно, к уменьшению пролиферации остеобластов. Важную роль в данном влиянии имеет также Wnt β -катениновый сигнальный путь. Серотонин, синтезируемый в мозге, связываясь с Htr2c-рецепторами в вентромедиальных гипоталамических нейронах, способствует уменьшению эпинефриновой симпатической передачи, что влияет на функцию β_2 адренергических рецепторов остеобласта, способствуя формированию кости и уменьшению ее резорбции посредством влияния на систему циклина D и PKA / активирующего фактора транскрипции 4 и, таким образом, способствует образованию новой костной ткани [18, 19].

Также было продемонстрировано, что СИОЗС, в частности флуоксетин, могут действовать независимо на кальмодулинзависимую активацию остеокласта Ca⁺⁺-каскадом c-Fos-Nfatc1 на периферии, что приводит к снижению темпов резорбции кости. С другой стороны, они действуют на обратный захват мозгового серотонина, что, в свою очередь, приводит к десенсибилизации Htr2c и способствует увеличению его симпатического пула, что впоследствии усиливает резорбцию кости и снижает темпы формирования костной ткани. Баланс центрального и периферического механизма может способствовать сохранению костной массы, а нейтрализация второго механизма, в частности путем применения β -блокатора пропранолола при сохранении центрального механизма, способствует предотвращению потери костной массы у мышей [20].

Многочисленные одномоментные и лонгитудинальные клинические исследования подтверждают увеличение риска переломов при использовании СИОЗС, одним из наибольших является исследование случай-контроль, проведенное P. Vestergaard и соавт. с использованием данных датского регистра [21]. Это исследование подтвердило наличие отличий в риске переломов в зависимости от класса антидепрессантов (СИОЗС или ТЦА) и конкретных препаратов (использование флуоксетина, циталопрама и сертралина было связано с дозозависимым увеличением риска переломов, в отличие от пароксетина).

Post-hoc анализ результатов исследований SOTI и TROPOS также продемонстрировал достоверное увеличение риска невертебральных переломов (отношение шансов (ОШ)=1,64; 95 % ДИ 1,03–2,62) у пациентов, использующих антидепрессанты, через 3 года наблюдения (2-кратное увеличение риска у пациентов, принимающих СИОЗС (95 % ДИ, 1,07–3,79) и 2,1-кратное увеличение риска для пациентов, принимающих ТЦА (95 % ДИ, 1,02–4,30)), при этом прием антидепрессантов в прошлом не был ассоциирован с повышением риска невертебральных переломов.

В последних мета-анализах [16, 22, 23] продемонстрировано отрицательное действие СИОЗС в увеличении риска переломов, которое, в частности, зависит от дозы и продолжительности их приема. Относительный риск переломов у пациентов, принимающих СИОЗС, возрастает более чем в 1,5 раза и составляет, по данным С. Еом и соавт. [22], 1,69 (95 % ДИ: 1,51–1,90), Q. Wu и соавт. [16] – 1,73 (95 % ДИ: 1,51–1,9). Наибольшее увеличение риска установлено для переломов бедренной кости и других невертебральных переломов [23], а также у женщин, постменопаузальном периоде и пожилых мужчин.

Существуют достаточно противоречивые данные относительно влияния СИОЗС на показатели МПКТ [24–27]. Некоторые исследования [24, 25] свидетельствуют о прогрессирующей потере костной ткани у пациентов, принимающих СИОЗС, тогда как другие не подтверждают этих наблюдений [26, 27]. Подобные результаты могут быть связаны с различным дизайном исследований, различными исследуемыми когортами, в связи с чем необходимо проведение больших лонгитудинальных исследований для уточнения этого вопроса.

К сожалению, малочисленными остаются результаты исследований относительно влияния СИОЗС на биохимические маркеры ремоделирования костной ткани. В рандомизированном исследовании, оценивавшем эффект эсциталопрама, по сравнению с плацебо, у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, в возрасте 40–62 года, без выраженной соматической патологии, не установлено достоверной динамики уровней СТХ и P1NP в сыворотке крови через 8 недель лечения эсциталопрамом [28], хотя полученные результаты не могут быть экстраполированы на другие препараты и когорты пациентов.

В последнее время в литературе все больше исследований, в которых проведена оценка рисков остеопоротических переломов и падений у пациентов, принимающих различные препараты, использующиеся в практике врача-невролога [29–31]. Так, в проспективном национальном исследовании,

проведенном в Норвегии с участием 906 422 пациентов [29], родившихся до 1945 года, анализировали риск переломов бедренной кости и рассчитывали стандартизованный коэффициент заболеваемости (СКЗ) (табл. 4) для данного перелома у пациентов, принимающих различные препараты. Авторами продемонстрировано, что риск переломов бедренной кости достоверно увеличивался при приеме анксиолитиков (СКЗ=1,4; 95 % ДИ: 1,4–1,5) и снотворных средств (СКЗ=1,2; 95 % ДИ: 1,1–1,2). Показатели риска были самыми высокими при приеме короткодействующих бензодиазепиновых анксиолитиков (СКЗ=1,5; 95 % ДИ: 1,4–1,6).

Бензодиазепиноподобные снотворные средства (Z-гипнотики) были связаны с более высоким риском перелома бедренной кости при приеме в вечернее и ночное время (20⁰⁰–07⁵⁹): (СКЗ=1,3; 95 % ДИ: 1,2–1,4) по сравнению с приемом в течение дня (08⁰⁰–19⁵⁹): (СКЗ=1,1; 95 % ДИ: 1,1–1,2).

Более высокие показатели риска установлены у более молодых обследованных (1935–1944 г.р.): анксиолитики (СКЗ=2,7; 95 % ДИ: 2,4–3,0); бензодиазепины короткого (СКЗ=2,4; 95 % ДИ: 2,1–2,8) и длительного действия (СКЗ=2,6; 95 % ДИ: 2,3–2,9); Z-гипнотики (1,9; 95 % ДИ: 1,8–2,1), по сравнению со старшими пациентами (рожденными ранее 1915 г.): анксиолитики (СКЗ=1,1; 95 % ДИ: 0,9–1,4); бензодиазепины короткого (СКЗ=1,2; 95 % ДИ: 0,9–1,7) и длительного действия (СКЗ=1,1; 95 % ДИ: 0,9–1,3); Z-гипнотики 1,0; 95 % ДИ: 0,9–1,1).

В другом национальном исследовании (Study on Male Osteoporosis and Aging (SOMA)) [30] с участием 4 696 датских мужчин в возрасте 60–75 лет продемонстрировано достоверное увеличение относительного риска (odds ratio, OR) падений, связанное с приемом опиатов и других анальгетиков, АЭП, антидепрессантов и анксиолитиков, однако, не с приемом антипсихотиков (табл. 5).

По данным настоящего исследования, прием СИОЗС и ТЦА достоверно увеличивал риск падений (соответственно OR=3,1; 95 % ДИ: 2,0–5,0 и OR=2,2; 95 % ДИ: 1,0–4,7).

В популяционном исследовании случай-контроль PHARMO с участием датских пациентов в возрасте 18 лет и старше было изучено влияние допаминэргических препаратов (ДАП), используемых у пациентов с болезнью Паркинсона, а также их комбинированного применения с другими психотропными средствами, на риск переломов бедренной кости. Авторами установлено достоверное увеличение риска переломов бедренной кости у пациентов, когда-либо использовавших ДАП по сравнению с не использовавшими их (OR=2,13; 95 % ДИ: 1,77–2,56), как среди мужчин (OR=2,83; 95 % ДИ: 1,92–4,17), так и среди женщин (2,54; 95 % ДИ: 1,99–3,24). Не установлено достоверных различий риска у молодых (18–69 лет: 2,60; 95 % ДИ: 1,29–5,23) и пожилых (≥ 70 лет) пациентов (2,62; 95 % ДИ: 2,11–3,25) [31].

Анализ различных схем назначения препаратов для лечения болезни Паркинсона выявил достоверное увеличение риска переломов бедренной кости при назначении агонистов допамина (монотерапия) (OR=2,86; 95 % ДИ: 0,91–9,00), монотерапии препаратами леводопы (OR=2,46; 95 % ДИ: 1,95–3,11) и при комбинированном применении агонистов допамина и леводопы (OR=3,28; 95 % ДИ: 2,09–5,16). Сочетанное применение ДАП с

Таблица 4. Риск переломов (СКЗ; 95 % ДИ) бедренной кости у жителей Норвегии, использующих различные анксиолитики и гипнотики

Группа препаратов	Группы обследованных		
	вся когорта	женщины	мужчины
Все анксиолитики	1,4 (1,4–1,5)	1,4 (1,4–1,5)	1,6 (1,4–1,7)
Бензодиазепины:			
короткого действия	1,5 (1,4–1,6)	1,4 (1,3–1,5)	1,7 (1,5–2,0)
длительного действия	1,2 (1,2–1,3)	1,2 (1,2–1,3)	1,3 (1,2–1,5)
Гипнотики	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	1,3 (1,2–1,3)
Z-гипнотики	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	1,3 (1,2–1,4)
Комбинация*	1,2 (1,2–1,2)	1,2 (1,1–1,2)	1,3 (1,2–1,4)

Примечание. * – любые бензодиазепины или бензодиазепиноподобные препараты.

Таблица 5. Связь между приемом различных препаратов и риском (ОР; 95% ДИ) падений и повторных падений больных [30]

Группы препаратов	%	Риск падений		Риск повторных падений	
		ОР (95 % ДИ)	P	ОР (95 % ДИ)	P
Антидепрессанты	2,2	2,8 (1,9–4,1)	<0,001	2,9 (1,8–4,8)	<0,001
Антипсихотики	0,3	0,7 (0,1–3,0)	НД	1,0 (0,1–7,4)	НД
Анксиолитики / Гипнотики	1,6	1,5 (0,9–2,6)	НД	2,3 (1,2–4,3)	0,010
Антиконвульсанты	0,9	2,8 (1,5–5,1)	<0,001	2,6 (1,2–5,7)	0,02
Опиаты	1,8	2,4 (1,5–3,7)	<0,001	2,2 (1,2–4,1)	0,009
Неопиоидные анальгетики	12,2	1,7 (1,4–2,1)	<0,001	2,1 (1,6–2,7)	<0,001

Примечание. НД – не достоверно.

антидепрессантами достоверно увеличивало риск перелома бедренной кости (ОР=3,51; 95 % ДИ: 2,10–5,87) при отсутствии потенцирования данного риска при использовании бензодиазепинов, нейролептиков и антихолинэргических препаратов.

Сахароснижающие препараты. Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (ТЗД, росиглитазон, пиоглитазон) являются современным классом ЛС, используемых в терапии сахарного диабета 2 типа (СД₂), которые снижают инсулинорезистентность путём увеличения утилизации глюкозы и снижения её синтеза в жировой ткани, мышцах и печени. В настоящее время продемонстрировано, что данные вещества, являясь агонистами рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (*Peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR), стимулируют PPAR-γ (в меньшей степени PPAR-α). PPAR-γ экспрессируется в стромальных клетках костного мозга, остеобластов и остеокластов и играет важную роль в дифференциации клеток-предшественников в остеобласты. ТЗД нарушают дифференциацию предшественников остеобластов, тем самым замедляя формирование костной ткани и способствуя развитию ятрогенного остеопороза. Кроме того, продемонстрировано, что ТЗД могут влиять на темпы ремоделирования костной ткани, увеличивая

жировой компонент костного мозга, уменьшая активность ароматазы и способствуя дифференциации остеокластов, что приводит к увеличению резорбции костной ткани [32, 33].

В настоящее время многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о снижении показателей МПКТ и увеличении риска переломов у пациентов, принимающих ТЗД, что подтверждается и результатами мета-анализов [34–36]. Длительное использование препаратов данной группы способствует в большей степени возрастанию риска периферических (невертебральных) переломов [37].

В недавнем мета-анализе, выполненном Y. Loke и соавт. [38], продемонстрировано удвоение риска переломов у женщин с СД₂, получающих ТЗД, но не у мужчин. Другие мета-анализы также подтверждают 1,2–1,5-кратное увеличение переломов у женщин, принимающих ТЗД, в отличие от показателей мужчин.

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина (ИКН), включая циклоспорин (CsA) и такролимус (FK506), используют в качестве иммуносупрессивной терапии в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата и при аутоиммунных нарушениях. Существующие исследования подтверждают альтерирующий эффект данных препаратов в метаболизме костной ткани, однако точные его механизмы окончательно не установлены.

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что ИКН ингибируют остеокластогенез и активность остеокластов за счет угнетения цитоплазматического ядерного фактора активированных Т-клеток 1 (NFATc1) [39]. Однако данные экспериментальных исследований на животных и клинические исследования подтверждают, что данные ЛС способствуют потере костной ткани, темпы которой связаны с назначаемой дозой и продолжительностью лечения, что обусловлено усилением остеокластогенеза [40]. Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют об отрицательном действии данного класса ЛС на метаболизм остеокальцина и витамина D, приводящем к вторичному гиперпаратиреозу и развитию прогрессирующей потери костной ткани.

Недавно проведенное экспериментальное исследование, изучавшее влияние перорального циклоспорина (15 мг/кг) и такролимуса (1,5 мг/кг) ежедневно в течение 4 недель на гистоморфометрические показатели костной ткани у самцов крыс линии *Wistar* показало, что введение обоих препаратов привело к уменьшению объема, количества и толщины костных трабекул и увеличению трабекулярной сепарации. Только в группе, получавшей циклоспорин, достоверно увеличивались параметры костеобразования (объем остеоида, поверхность остеобластов, минерализующая поверхность, скорость адгезии минералов). Параметры резорбции кости (эрозированная поверхность, площадь и количество остеокластов) достоверно увеличились в обеих группах. Авторами сделан вывод о том, что циклоспорин увеличивает темпы как формирования, так и резорбции костной ткани, способствуя ее прогрессирующей потере, тогда как такролимус увеличивает темпы резорбции кости, не влияя на ее формирование, и также приводит к ее потере [40].

Поскольку ИКН чаще назначают пациентам после трансплантации, реже ревматологическим пациентам, у которых часто развивается вторичный остеопороз, оценка выраженности отрицательного влияния ИКН часто затруднена. Некоторые авторы свидетельствуют о том, что их прием у пациентов после трансплантации способствует снижению показателей МПКТ и увеличению риска переломов, которые зависят от дозы и продолжительности приема ЛС [1, 3, 5]. Однако было также продемонстрировано, что монотерапия CsA или FK506 в ревматологической практике, в том числе и на фоне приема низких доз глюкокортикоидов (10 мг/д), не приводила к ухудшению показателей МПКТ [42]. Некоторые авторы полагают, что использование CsA при ревматических заболеваниях в дозах ниже 5 мг/кг/д не связано с клинически значимой потерей костной массы [43]. Многоцентровое одномоментное исследование у женщин с ревматоидным артритом, принимающих CsA, показало, что снижение показателей МПКТ наблюдалось только у больных, получавших лечение более 24 мес., однако, это снижение не было связано с повышенным риском перелома [44].

В последние годы ИКН (такролимус, пимекролимус) используют в дерматологии для лечения атопического дерматита, однако отрицательное влияние местного применения данного класса ЛС на метаболизм костной ткани не установлено.

Метотрексат

Метотрексат (MTX) и его натриевую соль в высоких дозах (100–1000 мг/м²) активно используют самостоятельно или в комбинации с другими химиопрепаратами в терапии злокачественных новообразований, а в малых дозах (5–25 мг/нед) – в терапии системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный, псориатический артриты, полимиозит, полимиалгия, артерииты и др.), а также воспалительных заболеваний толстого кишечника [45].

Данные о возникновении остеопоротических переломов, ассоциированных с приемом MTX, впервые появились в 1970 году при обследовании детей, леченных по поводу острого лейкоза высокими дозами препарата. Впоследствии было установлено, что применение высоких доз MTX у детей замедляет темпы формирования костной ткани. Кроме того, было продемонстрировано, что применение высоких доз MTX приводит к его накоплению в синовиальной оболочке и отрицательному влиянию на метаболизм кортикальной и трабекулярной костной ткани, а также увеличению экскреции кальция с мочой и калом.

Отрицательный эффект MTX на костную ткань был описан термином «MTX-остеопатия» для клинического синдрома, характеризующегося компрессионными стресс-переломами нижних конечностей, диффузным болевым синдромом в костях и остеопорозом у детей, длительно получавших низкие дозы MTX для лечения острого лимфобластного лейкоза (Ragab A. H. и соавт., 1970; O'Regan S. и соавт., 1973). Впоследствии в литературных источниках появились данные об отрицательном влиянии MTX на состояние костной ткани и риск малотравматичных переломов у взрослых пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом, принимающих низкие дозы этого препарата. В настоящее время данные относительно отрицательного действия MTX на процессы

ремоделирования костной ткани противоречивы, одни авторы подтверждают данный эффект, другие его отрицают или даже отмечают положительный эффект, связанный с купированием воспаления и уменьшением потери костной ткани у пациентов в ремиссии, отменой сопутствующих глюкокортикоидов [45–50].

На сегодняшний день продолжают изучаться механизмы влияния MTX на костную ткань. В исследовании С. К. Lee и соавт. [47] также было установлено, что MTX подавляет экспрессию активатора рецептора лиганда NF- κ B (RANKL, фактор дифференциации остеокластов) и RANKL матричной РНК (мРНК), увеличивая секрецию остеопротегерина (OPG, фактор, препятствующий остеокластогенезу). Однако уровни OPG mRNA и экспрессия рецептора фактора дифференцирования остеокластов (RANK) в периферических мононуклеарных клетках крови (способных, при наличии макрофаг-колониестимулирующего фактора и 1,25(OH)-витамина D₃ к остеокластообразованию) не были изменены, в связи с чем авторы сделали вывод о дозозависимом угнетении остеокластогенеза, на которое влияют и соотношение RANK:OPG. По мнению авторов, действие MTX, вероятно, связано с модуляцией соотношения RANKL:OPG, поскольку его прямое цитотоксическое влияние не было обнаружено [49]. Эти результаты свидетельствуют о том, что MTX не обладает прямым цитотоксическим действием на остеокласты и остеобласты, однако может угнетать процесс остеокластогенеза опосредованно, посредством влияния на соотношение RANKL:OPG и угнетение синтеза IL-6 в остеобластах, что проявляется его защитным эффектом на костную резорбцию.

В некоторых исследованиях *in vitro* показано, что MTX способен подавлять пролиферацию клеток в линии остеобластов, однако не влияет на их дифференциацию. Другие авторы [50] свидетельствуют о том, что применение MTX в концентрации ≥ 10 нМ угнетает процессы пролиферации клеток костной ткани человека. Полученные противоречия, очевидно, могут быть объяснены использованием клеток от доноров с различной патологией или особенностью культуры ткани, взятой из разных регионов скелета.

В настоящее время во многочисленных экспериментальных исследованиях *in vivo* у здоровых животных и животных с моделированным артритом оценено влияние высоких и низких доз MTX на состояние костной ткани. В некоторых из этих исследований установлено, что низкие дозы MTX (соответствующие дозам, используемым для лечения ревматоидного артрита (РА) у людей) у здоровых крыс подавляют функцию остеобластов, в других это влияние не подтверждено.

Таким образом, в настоящее время данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на то, что лечение MTX может несколько угнетать пролиферацию стромальных клеток и их ближайших потомков, оно не оказывает прямого ингибирующего влияния на пролиферацию и / или дифференциацию клеток остеобластической линии и не оказывает прямого действия на остеокласты.

В настоящее время многочисленные одномоментные и лонгитудинальные исследования также подтверждают отсутствие отрицательного влияния низких доз MTX на показатели МПКТ и риск остеопоротических переломов у пациентов с РА.

Результаты проспективного лонгитудинального исследования у 116 пациентов с РА [51] не выявили отрицательного влияния низких доз МТХ (в среднем 10 мг/нед) на показатели МПКТ различных регионов скелета по результатам двухэнергетической денситометрии, биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и показателей гистоморфометрического исследования костей.

Влияние малых доз МТХ на состояние костной ткани проанализировано в большом мультицентровом одномоментном исследовании [52] с участием 731 женщины с РА. Анализ проводили в 2 группах: I – 485 пациенток, никогда не принимавших МТХ, и II – 246 женщин, принимавших МТХ минимум 6 мес. По результатам данного исследования показатели МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и бедренной кости не различались в группах как до, так и после исключения из анализа показателей пациентов, когда-либо применявших бисфосфонаты либо заместительную гормональную терапию. Достоверных различий в частоте остеопении и остеопороза также не выявлено. По данным регрессионного анализа установлено, что такие факторы, как возраст, менопауза, ИМТ, показатели анкеты HAQ и потребление глюкокортикоидов являются независимыми предикторами изменения показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости, в отличие от приема МТХ. Достоверными факторами риска остеопороза у женщин с РА были возраст, показатели шкалы HAQ и индекс массы тела.

В последние годы появляются исследования и анализы, посвященные изучению влияния МТХ на регенерацию костной ткани и консолидацию переломов [53, 54]. Так, в анализе, проведенном Pountos I. [54], сделано заключение, что существующие в настоящее время исследования *in vitro* относительно влияния МТХ на костные клетки содержат достаточно противоречивые результаты. МТХ не влияет на хондроциты *in vitro*, однако, блокирует пролиферацию фибробластов и индуцирует их апоптоз. В настоящее время экспериментальные исследования на животных относительно влияния МТХ на регенерацию костной ткани ограничены. Высокие дозы МТХ могут ингибировать репарацию костной ткани у животных, в то время как низкие дозы не оказывают какого-либо существенного эффекта. Клинические исследования у людей о влиянии МТХ на консолидацию переломов в настоящее время также ограничены, в связи с чем авторы [54] считают, что прием МТХ следует рассматривать как потенциальный фактор риска для замедления консолидации перелома или его несращения, хотя его применение не влияет на частоту осложнений при заживлении послеоперационной раны. Применение низких доз МТХ в периоперационном / послепереломном периодах является безопасным, однако при ухудшении функции почек МТХ должен быть отменен [54].

Таким образом, существующие в настоящее время некоторые противоречия относительно влияния МТХ на костную ткань могут быть объяснены различиями анализируемых доз, длительностью его приема, регионом исследования МПКТ, сопутствующей терапией (в частности, применением различных доз глюкокортикоидов). Учитывая данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в настоящее время накоплено достаточно сведений об отсутствии отрицательного влияния малых доз

МТХ, применяемых у пациентов для лечения РА, на показатели ремоделирования костной ткани, риск развития остеопороза и частоту малотравматических переломов, а также на предотвращение возникновения и прогрессирования костных эрозий.

Нестероидные противовоспалительные препараты

В настоящее время продолжается дискуссия относительно возможного отрицательного действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на процессы ремоделирования костной ткани, темпы консолидации переломов и длительность восстановительного периода после оперативных вмешательств на костях [55–58]. Хотя достоверных данных о возрастании риска ятрогенного остеопороза при использовании данной группы ЛС на сегодняшний день не существует, единого мнения относительно безопасности их применения у пациентов после переломов и оперативных вмешательств на костях нет.

Общеизвестно, что регенерация костной ткани после перелома или оперативного вмешательства начинается с образования воспалительной гематомы, возникающей вследствие разрыва кровеносных капилляров в зоне перелома. Синтезируемые клетками цитокины стимулируют образование новых капилляров, внеклеточного матрикса, коллагена и миграцию в зону перелома мезенхимальных клеток, которые в дальнейшем дифференцируются в остеобласты и хондробласты. НПЗП, угнетая синтез простагландинов, благодаря своему действию на систему циклооксигеназ могут замедлять темпы консолидации переломов и приводить к несращению костей.

За последние годы опубликовано несколько мета-анализов и критических обзоров [55–58], в которых были сделаны попытки проанализировать существующие данные относительно влияния НПВП на темпы консолидации переломов. Однако авторы отмечают большую вариабельность результатов исследований, небольшое количество длительных лонгитудинальных исследований и разнородные выборки пациентов, а также различные анализируемые молекулы.

В связи с этим большинство авторов делают вывод о том, что на сегодняшний день не существует достоверных клинических и / или научных доказательств для отмены использования НПЗП у пациентов после переломов, однако отсутствие доказательств не может ни подтвердить, ни опровергнуть наличие эффекта. Большинство существующих исследований проведены на животных, и эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, в связи с существующими различиями в физиологических механизмах между ними и человеком. Противоречивость существующих результатов предопределяет необходимость проведения большого базисного исследования, направленного на изучение точного механизма действия НПВП на процессы ремоделирования костной ткани, а также хорошо спланированных рандомизированных исследований у людей. В связи с этим назначение НПВП у пациентов при консолидации переломов должно быть взвешено с оценкой возможных рисков.

Проанализированные в данной статье материалы, а также данные из ее предыдущей части [59], свидетельствуют о выраженном отрицательном влиянии на костную ткань и риск остеопороти-

ческих переломов некоторых ЛС (антиконвульсантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина). Данные относительно других классов ЛС (ингибиторы кальциневрина, метотрексат, НПЗП) противоречивы и требуют подтверждения в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях.

В следующей (последней) части данного обзора будет проанализировано влияние на риск возникновения остеопороза и переломов препаратов, часто применяющихся в гинекологической практике и после онкологических заболеваний, а также представлены современные направления в профилактике и лечении ятрогенного остеопороза.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

- 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.
- 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 Pitts D. C. J. 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 // *Clev. 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.
- Antiepileptic drugs and bone metabolism / H. A. Valsamis, S. K. Arora, B. Labban, S. I. McFarlane // *Nutr. Metab. (Lond.)* – 2006. – No. 3. – P. 36. DOI: 10.1186/1743-7075-3-36.
- Dhillon N. Fractures and Fanconi syndrome due to prolonged sodium valproate use / N. Dhillon, W. Höglér // *Neuropediatrics.* – 2011. – No. 42 (3). – P. 119–121. DOI: 10.1055/s-0031-1279783.
- Arora E. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies / E. Arora, H. Singh, Y. K. Gupta // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2016. – No. 5 (2). – P. 248–253. DOI: 10.4103/2249-4863.192338.
- Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis / C. Shen, F. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Bone.* – 2014. – No. 64. – P. 246–253. DOI: 10.1016/j.bone.2014.04.018.
- Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis / N. Jette, L. Lix, C. Metge [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2011. – No. 68. – P. 107–112. DOI: 10.1001/archneurol.2010.341.
- Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study / K. Ensrud, T. Walczak, T. Blackwell [et al.] *Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group // Neurology.* – 2008. – No. 71. – P. 723–730. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324919.86696.a9.
- Maximos M. Risk of falls associated with antiepileptic drug use in ambulatory elderly populations: A systematic review / M. Maximos, F. Chang, T. Patel // *Can. Pharm J (Ott.)* – 2017. – No. 150 (2). – P. 101–111. DOI: 10.1177/1715163517690744.
- Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI) / L. D. Carbone, K. C. Johnson, J. Robbins, [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2010. – No. 25 (4). – P. 873–881. DOI: 10.1359/jbmr.091027.
- Vestergaard P. Changes in bone turnover, bone mineral and fracture risk induced by drugs used to treat epilepsy / P. Vestergaard // *Curr. Drug. Saf.* – 2008. – 3 (3). – P. 168–172. DOI: 10.2174/157488608785699405.
- Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy / D. Koo, E. Joo, D. Kim, S. Hong // *Epilepsy Res.* – 2013. – No. 104. – P. 134–139. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.09.002.
- Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies / Q. Wu, A. Bencaz, J. Hentz, M. Crowell // *Osteoporos. Int.* – 2012. – No. 23. – P. 365–375. DOI: 10.1007/s00198-011-1778-8.
- Serotonin reuptake inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms / R. Wadhwa, M. Kumar, S. Talegaonkar, D. Vohora // *Osteoporosis and Sarcopenia.* – 2017. – No. 3 (2). – P. 75–81. DOI: 10.1016/j.afos.2017.05.002.
- Ducy P. The two faces of serotonin in bone biology / P. Ducy, G. Karsenty // *J. Cell Biol.* – 2010. – No. 191. – P. 7–13. DOI: 10.1083/jcb.201006123.
- Serotonin reuptake inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms / R. Wadhwa, M. Kumar, S. Talegaonkar, D. Vohora // *Osteoporosis and Sarcopenia.* – 2017. – No. 3 (2). – P. 75–81. DOI: 10.1016/j.afos.2017.05.002.
- Serotonin reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local antiresorptive effect / M. José Ortuño, S. T. Robinson, P. Subramanyam [et al.] // *Nat. Med.* – 2016. – No. 22 (10). – P. 1170–1179. DOI: 10.1038/nm.4166.
- Vestergaard P. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Calcif. Tissue Int.* – 2008. – No. 82. – P. 92–101. DOI: 10.1007/s00223-007-9099-9.
- Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis / C. Eom, H. Lee, S. Ye [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – No. 27. – P. 1186–1195. DOI: 10.1002/jbmr.1554.
- Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis / V. Rabenda, D. Nicolet, C. Beaudart [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2013. – No. 24. – P. 121–137. DOI: 10.1007/s00198-012-2015-9.
- Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss – a 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort / P. H. Rauma, R. J. Honkanen, L. J. Williams [et al.] // *Bone.* – 2016. – No. 89. – P. 25–31. DOI: 10.1016/j.bone.2016.05.003.
- Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study / E. Ak, S. D. Bulut, S. Bulut [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2015. – No. 26. – P. 273–279. DOI: 10.1007/s00198-014-2859-2.
- Rates of bone loss among women initiating antidepressant medication use in midlife / S. J. Diem, K. Ruppert, J. A. Cauley [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – No. 98. – P. 4355–4363. DOI: 10.1210/jc.2013-1971.
- Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women / L. Spangler, D. Scholes, R. L. Brunner [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008. – No. 23. – P. 567–574. DOI: 10.1007/s11606-008-0525-0.
- Effects of escitalopram on markers of bone turnover: a randomized clinical trial / S. J. Diem, H. Joffe, J. C. Larson, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – No. 99. – P. E1732–E1737. DOI: 10.1210/jc.2014-2288.
- Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study / M. S. Bakken, A. Engeland, L. B. Enges ter, [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – No. 70 (7). – P. 873–880. DOI: 10.1007/s00228-014-1684-z.
- Central nervous system medications and falls risk in men aged 60–75 years: the Study on Male Osteoporosis and Aging (SOMA) // T. Masud, M. Frost, J. Ryg [et al.] // *Age Ageing.* – 2013. – No. 42 (1). – P. 121–124. DOI: 10.1093/ageing/afs118.
- Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture: a population-based case-control study / M. E. Arbouw, K. L. Movig, T. P. van Staa [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2011. – No. 22 (7). – P. 2197–2204. DOI: 10.1007/s00198-010-1455-3.
- Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility – mechanisms and implications / A. Grey // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – No. 11. – P. 275–284. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00931.x.
- Wei W. Thiazolidinediones on PPAR: The Roles in Bone Remodeling / W. Wei, Y. Wan // *PPAR Research.* – 2011. – Article ID 867180, 9 pp. DOI: 10.1155/2011/867180.
- Lecka-Czernik B. Bone Loss in Diabetes: Use of Antidiabetic Thiazolidinediones and Secondary Osteoporosis / B. Lecka-Czernik // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2010. – No. 8 (4). – P. 178–184. DOI: 10.1007/s11914-010-0027-y.
- The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis / A. K. McDonough, R. S. Rosenthal, Xu Cao, K. G. Saag // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* – 2008. – No. 4. – P. 507–513. DOI: 10.1038/ncpendmet0920.
- Betteridge D. J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes / D. J. Betteridge // *Diabet. Med.* – 2011. – No. 28 (7). – P. 759–771. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x.
- Risk of fracture with thiazolidinediones: an individual patient data meta-analysis / M. Bazelier, F. De Vries, P. Vestergaard [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2013. – No. 4. – P. 11. DOI: 10.3389/fendo.2013.00011.
- Loke Y. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis / Y. Loke, S. Singh, C. Furberg // *CMAJ.* – 2009. – No. 180. – P. 32–39. DOI: 10.1503/cmaj.080486.
- Regulation of ITAM adaptor molecules and their receptors by inhibition of calcineurin-NFAT signalling during late stage osteoclast differentiation / M. Zawawi, A. Dharmapatri, M. Cantley [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – No. 427. – P. 404–409. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.077.
- Transplantation osteoporosis / C. Kulak, V. Borba, J. Kulak Junior, E. Shane // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – No. 50. – P. 783–779.
- Effects of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus on bone metabolism in rats / J. Kanda, N. Izumo, M. Furukawa [et al.] // *Biomedical Research (Tokyo).* – 2018. – No. 3. – P. 131–139. DOI: 10.22220/biomedres.39.131.
- Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation / E. Goffin, J. Devogelaer, A. Lalaoui, [et al.] // *Transpl. Int.* – 2002. – No. 15. – P. 73–80.

43. Ferraccioli G. Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy / G. Ferraccioli, L. Casatta, E. Bartoli // *J. Rheumatol.* – 1996. – No. 23. – P. 1539–1542.
44. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study / M. Mazzantini, O. Di Munno, L. Sinigaglia [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007. – No. 25. – P. 709–715.
45. Григор'єва Н. В. Метотрексат і кісткова тканина // *Новості медицини і фармації.* – 2009. – No. 19 (293). – С. 16–18.
46. The Impact of Low-Dose Disease-modifying Anti-rheumatics Drugs (DMARDs) on Bone Mineral Density of Premenopausal Women in Early Rheumatoid Arthritis / S. Rexhepi, M. Rexhepi, V. Sahat iu-Meka [et al.] // *Med. Arch.* – 2016. – No. 70 (2). – P. 101–103. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.101-103.
47. Short time administration of antirheumatic drugs – methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro / T. Annussek, J. Kleinheinz, S. Thomas [et al.] // *Head Face Med.* – 2012. – No. 29 (8). – P. 26. DOI: 10.1186/1746-160X-8-26.
48. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand / C. K. Lee, E. Y. Lee, S. M. Chung [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – No. 50 (12). – P. 3831–3843.
49. Wessels J. A. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / J. A. Wessels, T. W. Huizinga, H. J. Guchelaar // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – No. 47 (3). – P. 249–255.
50. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage / N. J. Minaur, C. Jefferis, A. K. Bhalla, J. N. Beresford // *Rheumatology (Oxford).* – 2002. – No. 41 (7). – P. 735–740.
51. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density / N. J. Minaur, D. Kounali, S. Vedi [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2002. – No. 41 (7). – P. 741–749.
52. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study / O. di Munno, M. Mazzantini, L. Sinigaglia [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2004. – No. 31 (7). – P. 1305–1309.
53. Effect of methotrexate on fracture healing / K. Satoh, H. Mark, P. Zachrisson [et al.] // *Fukushima J. Med. Sci.* – 2011. – No. 57 (1). – P. 11–18.
54. Pountos I. Effect of methotrexate on bone and wound healing / I. Pountos, P. V. Giannoudis // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2017. – No. 16 (5). – P. 535–545. DOI: 10.1080/14740338.2017.1310839.
55. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Bone-Healing: A Systematic Review of Research Quality / A. Marquez-Lara, I. D. Hutchinson, F. J. Nuñez [et al.] // *JBJS Rev.* – 2016. – No. 4 (3). – pii: 01874474-201603000-00005. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.O.00055.
56. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies / E. R. Dodwell, J. G. Latorre, E. Parisini [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2010. – No. 87 (3). – P. 193–202. DOI: 10.1007/s00223-010-9379-7.
57. Li Q. High-dose ketorolac affects adult spinal fusion: a meta-analysis of the effect of perioperative nonsteroidal antiinflammatory drugs on spinal fusion / Q. Li, Z. Zhang, Z. Cai // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2011. – No. 36 (7). – P. E461–468. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181dfd163.
58. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis / I. Pountos, T. Georgouli, G. M. Calori, P. V. Giannoudis // *Scientific World Journal.* – 2012. – P. E461–E468. DOI: 10.1100/2012/606404.
59. Григор'єва Н. В. Ятрогенний остеопороз. Частина I / Н. В. Григор'єва // *Ліки України.* – 2018. – № 5–6. – С. 30–37.

Резюме

Ятрогенний остеопороз. Частина II

Н. В. Григор'єва

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

У другій частині даного огляду, що складається з трьох частин, представлено аналіз сучасних літературних даних щодо впливу деяких лікарських засобів, які використовують у лікуванні неврологічних, ревматичних, дерматологічних захворювань та цукрового діабету, на метаболізм кісткової тканини та розвитку ятрогенного остеопорозу. Проаналізовані негативні ефекти антиконвульсантів, антидепресантів, гіпнотичних засобів, тiazолідиндіонів, інгібіторів кальциневрину, метотрексату й нестероїдних протизапальних засобів у розвитку ятрогенного остеопорозу й консолідації переломів.

Ключові слова: ятрогенний остеопороз, антиепілептичні препарати, антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, гіпнотичні засоби, тiazолідиндіони, інгібітори кальциневрину, циклоспорин, такролімус, метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати

Summary

Iatrogenic osteoporosis. Part II

N. V. Grygoryeva

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

The second part of this 3-part review presents an analysis of current literature data about the effects of some drugs, which are used in the treatment of neurological, rheumatic, dermatological diseases and diabetes mellitus, on the bone metabolism and the development of iatrogenic osteoporosis. The negative effects of antiepileptic drugs, antidepressants, hypnotics, thiazolidinediones, calcineurin inhibitors, methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have been analyzed in the development of iatrogenic osteoporosis and fractures healing.

Key words: iatrogenic osteoporosis, antiepileptic drugs, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, hypnotic agents, thiazolidinediones, calcineurin inhibitors, cyclosporin, tacrolimus, methotrexate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs