

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 III

Резюме

В третьей (заключительной) части данного обзора представлен анализ современных литературных данных относительно влияния гормональных контрацептивов на темпы формирования и потери костной ткани у женщин разного возраста. Продемонстрировано влияние агонистов / антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, ингибиторов ароматазы, использующихся в комплексном лечении онкологической патологии у женщин и мужчин, на показатели костной ткани, темпы ее ремоделирования и риск остеопоротических переломов. Представлены общие подходы к ведению пациентов с ятрогенным остеопорозом, а также проанализированы современные стратегии профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза и остеопороза, связанного с применением ингибиторов ароматазы и агонистов / антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Ключевые слова: ятрогенный остеопороз, гормональные контрацептивы, агонисты / антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона, ингибиторы ароматазы, глюкокортикоиды, профилактика, лечение

Продолжение, начало в №5-6, 8/2018.

Гормональные контрацептивы и костная ткань

Гормональная контрацепция является высокоэффективным и доступным методом предупреждения беременности путем использования синтетических аналогов женских половых гормонов. Кроме того, гормональные контрацептивы (ГК) в настоящее время широко используют для лечения многих заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма половых гормонов. Надежность и безопасность применения ГК остаются наиболее важными задачами при их использовании [1–3].

В последнее время ведутся активные дискуссии по поводу возможного влияния ГК на состояние костной ткани. С одной стороны, учитывая существующие положительные эффекты заместительной эстроген-гестагенной терапии в предупреждении потери костной ткани и лечении постменопаузального остеопороза и экстраполируя эти данные на применение ГК, обсуждаются положительные эффекты последних в поддержании и улучшении структурно-функционального состояния костной ткани. С другой стороны, существуют данные, что некоторые ГК могут оказывать отрицательное влияние на темпы потери костной ткани, особенно у женщин в пре- и перименопаузальный период.

Наиболее часто используют две формы гормональной контрацепции – оральная (таблетированная) и парентеральная (импланты, инъекции, внутриматочные гормональные системы и влагалищные кольца) [1–3]. В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена выделяют следующие группы комбинированных оральных контрацептивов (КОК): моно-, двух- и трехфазные КОК. В зависимости от используемых доз этинилэстрадиола (ЭЭ) КОК подразделяют на высоко-, низко- и микродозированные. С целью гормональной контрацепции в настоящее время исполь-

зуются две последние группы. Популярной группой гестагенной контрацепции являются обратимые контрацептивы пролонгированного действия (Long-Acting Reversible Contraceptives (LARCs)), к которым относят: 1) инъекции медроксипрогестерона ацетата Депо-Провера (1 раз в 3 мес.), 2) подкожные имплантаты с этоноргестрелом (1 раз в 3 года), 3) внутриматочная гормональная система с левоноргестрелом (Мирена, 1 раз в 5 лет).

Влияние гормональной контрацепции на формирование пика костной массы. В настоящее время существуют противоречивые сведения о влиянии ГК на формирование пика костной массы. Некоторые проспективные исследования отрицают негативное влияние ГК на формирование пика костной массы у подростков и молодых девушек [4, 5], тогда как другие подтверждают его [6, 7].

В 24-месячном проспективном исследовании [4] обследовано 148 девушек в возрасте 11–21 года, рандомизированных на группы в зависимости от приема КОК или ДМПА. Через 24 месяца наблюдения в группе девушек, начавших прием КОК, не отмечено достоверных изменений показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению с исходными данными, тогда как у девушек, получавших ДМПА, выявлено статистически достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с контролем через 6, 12, 18 и 24 месяца, что свидетельствует о его отрицательной роли в формировании пика костной массы.

В другом 12-месячном проспективном сравнительном исследовании [6] с участием 215 девушек в возрасте 12–18 лет, которые были рандомизированы на 3 группы в зависимости от вида ГК (20 мкг ЭЭ+100 мкг левоноргестрела, ДМПА и не принимающие ГК), установлено достоверное увеличение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в группе, принимавшей КОК, и в контроле, однако, динамика

показателей в группе, принимавшей КОК, была достоверно меньшей, по сравнению с показателями контрольной группы. Через 12 мес. наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника в группе, получавшей ДМПА, снижалась (динамика показателя – 1,4 %), а в контрольной группе – увеличивалась на 3,8 %. Увеличение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимавшей КОК, составило 2,3 % и было достоверно меньшим по сравнению с показателями контрольной группы. Динамика показателей МПКТ шейки бедренной кости составила соответственно –2,2 % в группе, принимающей ДМПА; 0,3 % в группе, принимающей КОК; 2,3 % в контрольной группе.

Еще в одном 24-месячном исследовании [8] с участием 450 девушек в возрасте 16–18 лет проведена оценка влияния различных КОК (ЭЭ+дезогестрел или ЭЭ+дипрогестерона ацетат) на показатели МПКТ по сравнению с контролем. Авторами установлено, что через 24 мес. наблюдения показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной шейки у обследованных первой группы были несколько ниже (однако, различия не были статистически значимыми), по сравнению с исходным уровнем. У девушек второй группы значения МПКТ были несколько выше, по сравнению с исходным уровнем, однако, данные различия также были статистически недостоверны. Динамика показателей МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости в группе, получавшей ЭЭ+дипрогестерона ацетат, была меньше, чем в контрольной (1,88 % против 0,30 % и 0,98 % против 0,49 % соответственно), в связи с чем авторы сделали вывод о том, что, несмотря на отсутствие достоверного отрицательного влияния КОК на показатели МПКТ в течение 2 лет приема, остается неизвестным, оказывает ли терапия длительностью более 2-х лет значительное неблагоприятное воздействие на достижение максимальной массы кости.

В еще одном недавно опубликованном 12-месячном исследовании [9] проведено сравнение 2 доз КОК (20 мкг ЭЭ+150 мкг дезогестрела, 30 мкг ЭЭ+3 мг дроспиренона) по сравнению с контролем на показатели МПКТ и биохимические маркеры ремоделирования костной ткани (остеокальцин и костная щелочная фосфатаза) у девушек-подростков. Регрессионный анализ продемонстрировал достоверное увеличение показателей МПКТ у обследованных девушек, при этом достоверных отличий в группах в зависимости от приема КОК не выявлено. При этом установлено достоверное снижение уровня ЩФ и остеокальцина у девушек, принимавших КОК, по сравнению с контролем.

В литературном обзоре, проведенном S. Ziglar и соавт. [10], продемонстрировано, что использование КОК, содержащих 20–30 мкг ЭЭ, замедляет формирование пика костной массы. Ограниченное количество исследований изучает влияние использования КОК, содержащих 35 мкг, у подростков и молодых девушек. Кроме того, необходимы исследования для оценки прогестинного компонента ОК, поскольку их различные андрогенные свойства также могут влиять на минерализацию кости.

Таким образом, существующие в настоящее время в литературе неоднозначные данные свидетельствуют о необходимости проведения долговременных рандомизированных исследований по изучению влияния ГК различных групп на формирование пика костной массы с учетом их состава, длительности использования и этнических особенностей женщин.

Эффект гормональной контрацепции на состояние костной ткани здоровых женщин репродуктивного возраста. В настоящее время также существуют противоречивые данные относительно влияния ГК на показатели МПКТ здоровых женщин. Многочисленные исследования как подтверждают его [11–13], так и отрицают [14, 15]. Также в литературе существует довольно много данных, свидетельствующих об отсутствии какого-либо эффекта ГК на показатели МПКТ у женщин репродуктивного возраста с нормальными показателями костной ткани [4–6].

В исследовании [16] с участием 710 австралийских женщин в возрасте 20–69 лет проанализированы показатели МПКТ в зависимости от приема ГК в прошлом. Авторами показано, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в период менопаузы, принимавших когда-либо ГК, была достоверно (на 3,3 %) выше, по сравнению с показателями пациенток, никогда не принимавших ОК, хотя подобных различий у женщин в период постменопаузы не установлено. Более высокие показатели МПКТ были ассоциированы с более длительным приемом ГК (с увеличением в среднем на 3,2 % за 5 лет приема и с последующим увеличением на 0,2 % при приеме более 5 лет).

В другом одномоментном исследовании [17] с участием 476 женщин в возрасте 18–30 лет выявлена достоверная корреляционная связь между МПКТ позвоночника и кумулятивной дозой ГК только у женщин европеоидной расы, в отличие от обследованных женщин негроидной расы. Только у женщин европеоидной расы кумулятивная доза эстрогенов, содержащихся в ГК, была ассоциирована с увеличением МПКТ позвоночника (на 4,0 %) и связана со снижением риска низкой МПКТ в позвоночнике, бедренной кости и всем скелете.

В отличие от вышеуказанного, в популяционном мультицентровом одномоментном исследовании *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* [18] с участием 524 канадских женщин в возрасте 25–45 лет, из которых 454 пациентки принимали ГК (средний возраст начала приема ГК – 19,8 года, средняя длительность приема – 6,8 года) для анализа были выделены следующие группы: женщины, принимающие когда-либо ГК (≥ 3 мес.), никогда не принимавшие ГК (или 0–3 мес.). Результаты данного исследования свидетельствуют о достоверно более низких показателях МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших когда-либо ГК, по сравнению с пациентками, никогда их не принимавшими, при этом показатели МПКТ женщин, принимающих ГК, в настоящем или в прошлом не отличались между собой. Авторами не выявлено связи между показателями МПКТ и длительностью приема ГК, а также возрастом начала их приема, что ставит под сомнение возможность какого-либо влияния (положительного либо отрицательного) ГК на состояние костной ткани.

В мультицентровом одномоментном исследовании [19], включавшем обследование 2474 женщин в возрасте 30–34 лет, из которых 350 принимали когда-либо ДМПА, 610 – левоноргестрел, показано, что МПКТ лучевой кости была достоверно ниже в группе, принимающей краткосрочно ДМПА или левоноргестрел, по сравнению с показателями контроля, однако не установлено достоверных различий показателей МПКТ в группах между пациентками, получающими ГК в прошлом (4 года и более) и никогда их не получавшими.

В ретроспективном исследовании [20] при изучении параметров МПКТ у женщин (средний возраст 31 год), использовавших ДМПА непрерывно (среднее время использования 7 лет, диапазон 3–10 лет), не продемонстрировано прогрессирующей потери костной массы. Показатели МПКТ через 7 лет после начала использования ДМПА достоверно не отличались от исходных данных (поясничный отдел позвоночника (коррекция соответственно возрасту) – 96,5 %, бедренная кость – 100 %, шейка бедренной кости – 97,62 %. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови этих женщин варьировала в пределах 94,3–294 пмоль/л и соответствовала показателю ранней фолликулярной фазы. Низкие темпы потери костной массы даже после длительного использования ДМПА авторы объясняют более выраженной потерей в первые 2 года после использования ДМПА с последующей стабилизацией потери до 1 % в год, что практически соответствует физиологическому уровню потери костной массы.

В сравнительном исследовании влияния ДМПА и медьсодержащих внутриматочных контрацептивов (использующихся непрерывно в течение, по меньшей мере, 10 лет, начало использования метода до 40 лет) на показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости (возраст пациентов от 27 до 57 лет), установлено, что 68,1 % и 36,6 % женщин, соответственно, первой и второй группы имели низкие показатели МПКТ, а 29,8 %, а 2,4 % – остеопороз. Результаты данного исследования подтверждали прогрессивное уменьшение показателей МПКТ с увеличением длительности использования ДМПА [21].

Результаты проспективных исследований, изучающих влияние различных режимов ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, противоречивы, однако результаты существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований относительно влияния ГК на состояние КТ у женщин репродуктивного возраста не подтверждают отрицательного эффекта ГК на показатели МПКТ [22–24]. В некоторых из этих исследований установлен положительный эффект ГК на показатели костного метаболизма, в частности уровни маркеров костной резорбции (пиридинолина (Пир), дезоксипиридинолина (ДПир)) [21, 23] и N-телопептида [24].

Влияние гормональной контрацепции на состояние костной ткани женщин в перименопаузальный период. При анализе эффекта ГК на показатели костной ткани у женщин в период перименопаузы их положительное влияние показано как в рандомизированных, так и в проспективных и одномоментных исследованиях, хотя некоторые авторы ставят под сомнение данный положительный эффект. Результаты 24-месячного проспективного кальций-контролируемого исследования, изучавшего влияние дезогестрелсодержащего КОК [25] у 55 здоровых женщин в период перименопаузы (18 с нормальным менструальным циклом, 37 с олигоменореей), получавших 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, показали, что у пациенток, принимающих КОК, отмечается достоверное увеличение показателей МПКТ шейки бедренной кости, по сравнению с исходными данными, и их снижение в шейке бедренной кости, треугольнике Варда и трохантере у женщин, принимающих препараты кальция. У женщин с сохраненным менструальным циклом не отмечено изменений его длительности, уровня гипоталамо-гипофизарных гормонов, биохимических

маркеров костного ремоделирования и МПКТ бедренной кости. Установлено, что у женщин с олигоменореей, принимающих только препараты кальция, отмечается достоверное увеличение длительности менструального цикла со снижением уровня эстрадиола и увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, а также достоверное увеличение суточной экскреции гидроксипролина и уровня остеокальцина в сыворотке крови на фоне достоверного снижения показателей МПКТ бедренной кости. У женщин, принимающих КОК, уровни остеокальцина в крови и суточной экскреции гидроксипролина достоверно снижались ($p < 0,05$) на фоне достоверного увеличения показателей МПКТ бедренной кости. Таким образом, авторами сделан вывод, что прием ОК в перименопаузальный период может способствовать предотвращению увеличения темпов костного метаболизма и увеличивать МПКТ бедренной кости, влияя на регуляцию оварио-менструальной функции женщины.

Исследований, свидетельствующих об отрицательном эффекте КОК на состояние костной ткани у женщин в период перименопаузы, в доступной литературе нами не выявлено, однако результаты некоторых одномоментных и проспективных исследований показали, что использование ДМПА в период перименопаузы может быть связано с уменьшением МПКТ, которое, однако, нивелируется после прекращения его приема. С другой стороны, существует мнение, что назначение ДМПА в перименопаузальный период может быть связано с низкими показателями МПКТ у женщин в постменопаузе, поскольку даже при отмене препарата до наступления менопаузы МПКТ не может самостоятельно восстановиться в этот возрастной период, для которого характерна, хотя и медленная, но все же прогрессирующая потеря костной массы.

Костная ткань у женщин с нарушениями оварио-менструального цикла. В настоящее время существует достаточно много исследований, изучающих влияние ГК на состояние костной ткани у женщин с олиго- и аменореей различного генеза. Результаты большинства из них, в том числе рандомизированных [26] и проспективных [27], свидетельствуют об их положительном влиянии на показатели МПКТ, а также биохимические маркеры костного ремоделирования [28]. Однако некоторые другие авторы [28] отрицают подобное влияние. При этом исследований, демонстрирующих отрицательный эффект ГК на состояние костной ткани у женщин с аменореей, в доступной литературе не выявлено.

В 12-месячном рандомизированном исследовании [26] с участием 64 женщин с олигоменореей гипоталамического происхождения в возрасте 19–35 лет, распределенных на три группы в зависимости от вида лечения (30 мкг ЭЭ+0,15 мг дезогестрела, 20 мкг ЭЭ+0,15 мг дезогестрела и контроль), выявлено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в обеих группах, принимающих КОК (I – 2,4 %; II – 2,5 %), и снижение показателей в контрольной группе (–1,2 %). В другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 3-месячном исследовании, проведенном с участием 45 женщин с гипоталамической аменореей в возрасте 18–40 лет [28], изучено влияние 3-фазного КОК (35 мкг ЭЭ+норгестимат) или плацебо на показатели ремоделирования костной ткани, где продемонстрировано достоверно более выраженное их снижение (уровень

N-телопептида, ДПир, костноспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина и пропептида проколлагена I типа) в группе пациенток, принимающих КОК, по сравнению с плацебо.

В недавно проведенном рандомизированном исследовании у 121 женщины-спортсменки с олиго- или аменореей [29] оценено влияние трансдермального и перорального КОК (17β-эстрадиола трансдермально непрерывно с циклическим пероральным микронизированным прогестероном или перорально ЭЭ+дезогестрел). Дополнительно все участники исследования получали добавки кальция и витамина D. Показатели МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости достоверно увеличивались в обеих группах, по сравнению с контролем, через 12 мес. наблюдения, однако более выраженными были в группе трансдермального введения ГК.

В систематическом обзоре и мета-анализе исследований [30], в котором оценивали влияние КОК в предотвращении потери костной массы у пациенток с функциональной гипоталамической олиго/аменореей (на фоне занятий спортом, потери веса или стресса), установлено достоверное увеличение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, получавших КОК (медиана длительности наблюдения составила 12 мес.): динамика показателя 0,032 г/см²; 3,3 %; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,74–4,86 на фоне отсутствия достоверных изменений параметров МПКТ на уровне шейки бедренной кости, большого вертела, треугольника Варда и всего скелета. Однако авторы отмечают низкое качество доказательств из-за разнородности, размера выборки и косвенности оценки (поскольку МПКТ является суррогатным маркером прочности костной ткани) и отсутствия во всех исследованиях данных о переломах.

Существующие на сегодняшний день рандомизированные исследования, изучавшие влияние ГК на состояние костной ткани у женщин с *aporexia nervosa* (АН), имеют противоречивые результаты. В 12-месячном рандомизированном проспективном сравнительном исследовании 51 женщины в возрасте 14–28 лет с АН, принимавших КОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,1 мг левоноргестрела, или 50 мг дегидроэпиандростерона [30], установлено достоверное увеличение МПКТ всего скелета (+1,7 %), недостоверное увеличение МПКТ позвоночника и достоверное снижение экскреции N-телопептида с мочой у пациенток обеих групп, а также транзиторное достоверное увеличение костноспецифической ЩФ и остеокальцина (маркеров формирования костной ткани) на 6-й и 9-й месяцы у женщин первой группы.

В 36-месячном проспективном исследовании 50 женщин с *aporexia nervosa* в возрасте 13–21 года [31], получавших трехфазный КОК (35 мкг ЭЭ+норгестимат), монофазные КОК (35 мкг ЭЭ+0,25 мг норгестимата, 30 мкг ЭЭ+0,3 мг норгестрела, 30 мкг ЭЭ+1,5 мг норэтиндрона, 30 мкг ЭЭ+0,15 мг левоноргестрела, 20 мкг ЭЭ+1 мг левоноргестрела) или не принимавших ГК (контроль), показано, что несмотря на то, что исходные показатели МПКТ у пациенток с *aporexia nervosa* были снижены, по сравнению с референтной базой молодых женщин, достоверных изменений МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, по сравнению с исходными, не получено ни в одной из анализируемых групп.

Гормональная контрацепция и риск остеопоротических переломов. В настоящее время в литературе существует доста-

точно исследований, мета-анализов и литературных обзоров относительно влияния ГК на риск переломов [32–36], ни один из которых не подтверждает его значимого увеличения. В популяционном исследовании группы Health Cooperative [33] проанализировано влияние ГК за период 2008–2013 гг. у 1204 женщин в возрасте 45–59 лет с переломами и 2275 пациенток контроля. Установлено, что риск переломов не отличался у пациенток в зависимости от использования КОК в течение 10 лет до наступления менопаузы (относительный риск (ОР) – 0,90; 95 % ДИ: 0,74–1,11); при использовании КОК в возрасте старше 38 лет (ОР=0,94, 95 % ДИ: 0,78–1,14), продолжительности использования КОК, что дало возможность авторам сделать вывод о том, что использование КОК в течение переходного периода жизни женщины (10 лет до менопаузы) и, в частности, у женщин старше 38 лет, не влияет на риск переломов.

Еще в одном недавно проведенном ретроспективном исследовании случай-контроль [35] с использованием метода логистической регрессии проведено сравнение риска переломов у 6485 пациенток с переломами и 6485 лиц без переломов. Использование КОК было связано со значительно меньшим риском переломов (ОР=0,8, 95 % ДИ: 0,74–0,90), при этом наиболее выраженным этот эффект был в возрастных группах 18–25 и 26–35 лет и у лиц с продолжительностью использования КОК более 1 года.

В 2014 году опубликован [36] Кокрановский анализ «Стероидные контрацептивы: влияние на переломы у женщин» на основании существующих исследований в базах MEDLINE, POPLINE, CENTRAL, EMBASE и LILACS, а также ClinicalTrials.gov и ICTRP. Проанализированы 19 существующих рандомизированных исследований, в 11 из которых проведено сравнение различных КОК или схем их назначения и в 5 – исследовали одни инъекционные контрацептивы по сравнению с другими, имплантатами или внутриматочными контрацептивами (ВМК); в 2 – исследовали импланты и в 1 – проводилось сравнение трансдермального пластыря с вагинальным кольцом. Авторы отмечают, что ни в одном из проанализированных исследований перелом не был первичной точкой изучения, МПКТ изучена в 17 исследованиях и в 12 исследованиях проанализированы показатели биохимических маркеров костного ремоделирования. Авторами отмечено, что использование ДМПА было связано с уменьшением показателей МПКТ. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечено увеличение показателей МПКТ при использовании ДМПА в сочетании с эстрогенами, тогда как прием ДМПА в комбинации с плацебо приводил к снижению показателей МПКТ. Авторы сделали вывод о том, что КОК, по-видимому, не оказывают отрицательного влияния на показатели МПКТ, а некоторые из них обладают более выраженными положительными эффектами на состояние костной ткани, по сравнению с другими. Показатели биохимических маркеров костного ремоделирования (в исследованиях, где они были проанализированы) были сопоставимы с результатами МПКТ. При использовании имплантатов (группа однокapsульного этоноргестрела) отмечено более выраженное снижение МПКТ, по сравнению с группой двухкапсульного левоноргестрела, однако результаты не были сопоставимыми по другим критериям. Анализ чувствительности анализируемых

исследований продемонстрировал их умеренное или высокое качество. Четыре исследования с использованием ДМПА продемонстрировали некоторые его положительные эффекты на показатели МПКТ при комбинации с эстрогенами и отрицательные эффекты подкожного введения ДМПА на показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и маркеры костеобразования. Из трех проанализированных исследований относительно влияния КОК в одном отмечено снижение показателей МПКТ при использовании ЭЭ (15 мкг) в комбинации с гестоденом. Другое рандомизированное исследование подтверждало меньшие темпы резорбции костной ткани при использовании 30 мкг ЭЭ+гестоден по сравнению с 20 мкг ЭЭ.

Позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относительно безопасности приема ГК в отношении костной ткани появилась после согласительного совещания, проведенного в Женеве в 2005 году [37], где были проанализированы существующие сведения относительно связи между гормональной контрацепцией и состоянием костной ткани, в результате которого появились рекомендации ВОЗ (www.who.int/reproductivehealth). В 2007 году некоторые положения рекомендаций были пересмотрены согласно полученным новым данным. Было отмечено, что женщины в возрасте 18–45 лет могут использовать ДМПА и другие инъекционные прогестинсодержащие ГК без каких-либо ограничений. Подростки и женщины старше 45 лет, использующие ДМПА и другие инъекционные ГК, также могут использовать их, но учитывая данные о возможном снижении показателей МПКТ при их применении. Ни для каких других прогестинных ГК не существует ограничений к использованию в связи с их действием на состояние костной ткани. Для комбинированных методов контрацепции (при использовании эстрогена и гестагена) при выборе их женщиной не существует каких-либо ограничений в отношении костной ткани. В настоящее время каких-либо дополнений или изменений со стороны ВОЗ в данном вопросе не появилось.

Таким образом, существующие в настоящее время данные относительно влияния ГК на метаболизм костной ткани неоднозначны и отличаются в зависимости от их вида, состава, дозы, формы введения, возраста и этнической принадлежности обследованных, их менструального статуса и других причин. Большинство исследований не подтверждают отрицательного действия ГК на показатели МПКТ и риск переломов, однако, для получения окончательных рекомендаций необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и костная ткань

Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) – один из рилизинг-гормонов гипоталамуса, который стимулирует секрецию гонадотропных гормонов передней доли гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего). Синтетические аналоги (агонисты ГнРГ) сходны с ГнРГ по строению и, конкурентно связываясь с рецепторами гипофиза, вызывают кратковременное увеличение секреции гонадотропных гормонов, быстро сменяющееся выраженным угнетением и полной блокадой гонадотропной функции

гипофиза и функции половых желёз вследствие десенсибилизации рецепторов ГнРГ гипофиза. Различают агонисты (леупролид, гозерелин, трипторелин, гистрелин) и антагонисты (дегареликс, абареликс) ГнРГ. Агонисты ГнРГ начинают действовать в течение нескольких дней, тогда как антагонисты приводят к быстрой блокаде воздействия ГнРГ на гипофиз. В 80 годах прошлого века данную группу препаратов начали применять в лечении рака предстательной железы (РПЖ), в дальнейшем – эндометриоза у женщин, а в настоящее время, в дополнение к вышеуказанному, их эффективно используют в гинекологической практике для лечения бесплодия, миомы матки, дисфункциональных маточных кровотечений, а также в комплексном лечении рака молочной железы у женщин молодого возраста.

Поскольку использование данного класса препаратов ведет к блокаде функции половых желез, гипоестрогении и гипеоандрогении, одним из важных отрицательных его влияний является потеря костной ткани и повышенный риск остеопоротических переломов. Положительное действие эстрогенов и андрогенов на метаболизм костной ткани, обусловленное как непосредственным их связыванием с рецепторами на клетках костной ткани, так и с опосредованным влиянием на синтез провоспалительных цитокинов, систему паратгормон-кальцитонин-витамин D, абсорбцию и экскрецию кальция, нивелируется при блокаде их синтеза.

При раке предстательной железы (РПЖ) андрогены стимулируют рост и пролиферацию РСА-клеток через специфические андрогенные рецепторы. Антагонисты ГнРГ (также известны как препараты андроген-депривационной терапии, АДТ), ведущие к резкому снижению синтеза андрогенов, рассматривают как адекватную альтернативу хирургической кастрации у мужчин. Они обычно используются у 33–70 % больных с РПЖ [38] с или без антагонистов андрогенных рецепторов (флютаמיד, бикалутамид, энзалутамид, топилутамид, которые являются конкурентными ингибиторами андрогенных рецепторов) или ингибиторов синтеза андрогенов (абиратерон, кетоконазол, аминоглютетинид) до или после хирургического или лучевого лечения.

У мужчин с РПЖ использование антагонистов / агонистов ГнРГ приводит к выраженному снижению уровней циркулирующих андрогенов, что приводит к ускорению ремоделирования костной ткани. По данным различных авторов [39–41], скорость потери костной массы в течение первого года терапии может составлять до 5 %, что значительно выше, чем соответствующий показатель у здорового мужчины того же возраста [42], при этом уменьшение показателей МПКТ менее выражено в бедренной кости, по сравнению с соответствующим показателем в позвоночнике [39, 41], и более выражено в лучевой кости, чем в позвоночнике [39].

Частота остеопороза у мужчин с РПЖ, получающих АДТ, составляет 53 %, по сравнению с 38 % у больных РПЖ, не принимающих подобного лечения. Выраженность потери костной ткани различается в зависимости от места измерения МПКТ, длительности АДТ, этнической принадлежности, образа жизни [43, 44].

В настоящее время связь между приемом АДТ и риском переломов продемонстрирована в нескольких эпидемиологических исследованиях. В систематическом анализе было продемонстрировано увеличение риска всех переломов (RR=1,23; 95 % ДИ:

1,10–1,38), переломов тел позвонков (RR=1,39; 95 % ДІ: 1,20–1,60) у мужчин с РПЖ, приймаючих АДТ [45–47]. Риск переломов збільшувався з збільшенням дози АДТ [45] і при її комбінації с антиандрогенної терапією [48].

Прогресуюча втрата костної ткани при довготривалому використанні агоністів ГнРГ підтверджена також у жінок при довготривалому ендометріозі [49]. В мультицентровому рандомізованому 12-місячому дослідженні Elaris Endometriosis у жінок, отримавших 300 або 400 мг/д елаголікса, продемонстровано зниження показателя МПКТ, по порівнянню с исходними даними на рівні поясничного відділа хребта, на 20,6 % [49].

Інгібітори ароматази і костна тканина

В нинішнє час для лікування раку молочної залози у жінок використовують два класу препаратів – тамоксифен (селективний модулятор естрогенних рецепторів, інгібує вплив естрогенів на тканину молочної залози і порушує її позитивний вплив на костну тканину) і інгібітори ароматази (ІА), використовуються для блокування біосинтезу естрогенів. Дослідження останніх років демонструють, що ІА є більш ефективними у пацієнтів в різних стадіях захворювання, однак, в порівнянні з тамоксифеном, який не має негативного впливу на метаболізм костної тканини і ризик переломів, ІА сприяють прогресуючій втраті костної тканини і виникненню ятрогенного остеопорозу.

В нинішнє час ІА широко застосовують як протипухлинні препарати в терапії злоякісних новоутворень молочної залози, переважно с високою активністю естрогенних рецепторів в пухлинній тканині. Крім того, інгібітори ароматази можуть застосовуватися в лікуванні і профілактиці гінекомастії у чоловіків. По механізми дії вони діляться на конкурентні, викликаючі тимчасову блокаду ферменту, і «суїцидні», необоротно зв'язуються с активними участками ароматази.

Ароматаза є ферментом, який каталізує перетворення андрогенів в естрогени і має важливе вплив на синтез естрогенів у жінок в період постменопаузи. На сьогоднішній день загальновідомо, що в постменопаузі інтенсивність продукції статевих гормонів в яєчниках зменшується, і естрогени, в основному, синтезуються в периферических тканинах (жирової, м'язової, печінки, надпочечників), де андростендіон, синтезований надпочечниками, трансформірується в естрон і естрадіол.

Крім вищезгаданих периферических тканин, ароматаза присутня і в остеобластах людини, тому використання ІА може мати прямий пошкоджувальний ефект на костну тканину. Ароматаза також активна і в самих пухлинних тканинах, забезпечуючи місцевий джерело синтезу естрогенів, в зв'язі с чим для досягнення максимального протипухлинного ефекту необхідно їх повна блокада.

В порівнянні з іншими антиестрогенами (селективними модуляторами естрогенних рецепторів), які можуть бути призначені пацієнткам в постменопаузальний період, так і жінкам с збереженим менструальним циклом, ІА показані тільки пацієнткам в період постменопаузи (искусственої або природної), оскільки їх прийом при збереженні функції яєчників неминусово веде до підвищенню овариального синтезу естрогенів в відповідь на зниження їх концентрації в плазмі за рахунок зменшення синтезу в тканинах.

В нинішнє час проведено ряд досліджень, аналізують ризик переломів у жінок, приймаючих ІА [50–61], по порівнянню с тамоксифеном або плацебо, в яких продемонстровано (табл. 1) достовірне збільшення частоти переломів у пацієнок, приймаючих ІА як через 2–3, так і через 5 років після початку лікування. Авторами відзначено, що використання ІА достовірно частіше сприяє виникненню ризику переломів і артралгії, тоді як використання тамоксифену супроводжується рядом судинних і уrogenітальних проявів [50].

Таблиця 1. Частота переломів у жінок, отримуючих терапію тамоксифеном або інгібіторами ароматази

Дослідження	Препарат порівняння	Інгібітори ароматази	Препарат порівняння		Інгібітори ароматази
			2–3 роки	5 років	
АТАС [50]			I: 7,7 %	II: 11 %	
ARNO-95 [51]	I: 2,2 %	II: 2,2 %	–	–	
ІТА [52]	I: 1,3 %	1,0 %	–	–	
ІЕС [53]	I: 3,1 %	III: 4,3 %	I: 4,9 %	III: 7,1 %	
МА-17 [54]	V: 4,6 %	IV: 5,3 %	–	–	
BIG-98 [55]	–	–	I: 5,8 %	IV: 8,6 %	
ABCSG-8/ARNO [56]	I: 1 %	II: 2 %	–	–	

Примічання (к табл. 1 і 2). I – тамоксифен; II – анастрозол; III – ексместан; IV – летрозол; V – плацебо.

В рандомізованих клінічних дослідженнях Arimidex-Nolvadex 95 (ARNO-95) і Italian Tamoxifen Anastrozole (ІТА) пацієнти отримували лікування в період 2–3 років тамоксифеном (20–30 мг/сут), а в наступному одна група хворих продовжувала отримувати тамоксифен, а в іншій терапія була замінена на ІА (анастрозол, 1 мг/сут). Зміна препарату привела до значального зменшенню ризику рецидиву захворювання (відношення ризику [HR] 0,66; 95 % ДІ: 0,44–1,00, P=0,049) і підвищенню загальної виживаємості (HR=0,53; 95 % ДІ: 0,28–0,99, P=0,045) [51], по порівнянню с групою хворих, отримуючих тамоксифен, меншому числу серйозних небажливих подій (22,7 % проти 30,8 %), головним чином зв'язаних с урогенітальною патологією. Через 2–3 роки спостереження частота переломів при прийомі тамоксифену складала 2,2 % (Arimidex-Nolvadex 95; ARNO-95) і 1,3 % (Italian Tamoxifen Anastrozole; ІТА), тоді як відповідний показник для ІА склав 2,2 % (ARNO-95), 1,0 % (ІТА), і не відрізнявся в групах [51, 52]. Авторами відзначено, що відсутність відмінностей може бути зв'язано с суммацією позитивного, і, можливо, відстроченого впливу на костну тканину тамоксифену і негативного впливу ІА. Однак інші рандомізовані дослідження ((Intergroup Exemestane Study, ІЕС) [53] і (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study group (ABCSG)-8/ARNO)) [56], в яких пацієнтки також отримували в період 2–3 років тамоксифен, а в наступному були

распределены на 2 группы (продолжающие принимать тамоксифен или получавшие ИА) отметили достоверные различия в частоте переломов между группами уже через 2–3 года наблюдения.

Статистически различия были достоверными во всех трех проведенных рандомизированных исследованиях через 5 лет наблюдения (Anastrozole Tamoxifen Alone and in Combination (ATAC) [50], Intergroup Exemestane Study (IES) [53] и Breast International Group 1-98 (BIG-98) [55]), что подтверждает выраженное отрицательное влияние ИА на риск переломов.

Динамика показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, получавших ИА в вышеперечисленных, а также других (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) [60] и Gonelli [61]) исследованиях варьировала от +3,1 % до -0,38 % в группе тамоксифена и от -3,0 % до -6,8 % в группе ИА. Динамика показателей МПКТ бедренной кости была чуть меньше выраженной, однако подобные тенденции сохранялись (табл. 2).

При анализе динамики биохимических маркеров костного ремоделирования у пациентов, получавших ИА в вышеперечисленных рандомизированных исследованиях (ATAC [57], TEAM [60], Gonelli [61]) и других анализах продемонстрировано, что они способствуют повышению как резорбции, так и костеобразования (очевидно, за счет coupling эффекта между клетками костной ткани). Так, ИА достоверно увеличивали уровень маркеров резорбции кости (N-телопептид коллагена I типа сыворотки (sNTX), C-терминальный телопептид коллагена I типа сыворотки (sCTX) и NTX мочи (uNTX)) с сопутствующим повышением уровня маркеров формирования кости (амино-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), остеокальцина и костной щелочной фосфатазы (BAP)). В течение первых 12 месяцев назначения ИА отмечено увеличение костеобразования на 26–48 %, костной резорбции на 2,9–190 %. В отличие от этого, назначение тамоксифена приводило к снижению темпов костеобразования до 40 %, а также вызывало либо нейтральные эффекты на процессы резорбции костной ткани, либо уменьшало ее темпы до 60 %. Подобные тенденции сохранялись и через 2 года назначения препаратов, при этом отмечены противоположные направления в динамике маркеров ремоделирования костной ткани при назначении тамоксифена и ИА.

В настоящее время продолжают дискуссии о возможном менее выраженном отрицательном влиянии новых классов ИА на метаболизм костной ткани. Предполагалось, что экземестан может оказывать меньший эффект на темпы потери костной ткани, что связывали с наличием его слабой андрогенной активности, однако сравнительные исследования экземестана с другими ИА (анастрозолом или летрозолом) подтвердили его сопоставимый

эффект с препаратами данной группы на маркеры ремоделирования костной ткани [62] через 24 недели терапии. Сравнительное исследование анастрозола и летрозолола подтвердило, что несмотря на более выраженный противоопухолевый эффект последнего, препараты не отличаются по силе и частоте отрицательного влияния на костную ткань [63].

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные подтверждают разноплановое влияние различных групп антиэстрогенов на метаболизм костной ткани. Положительное действие тамоксифена (представителя группы SERM) и отрицательное влияние ИА на показатели МПКТ и риск остеопоротических переломов предполагает его тщательный учет при ведении пациенток с оценкой соотношения польза / риск.

Профилактика и лечение ятрогенного остеопороза

В настоящее время в связи с широким использованием различных лекарственных средств ятрогенный остеопороз занимает важную часть в структуре вторичного остеопороза. Активно проводятся исследования относительно эффективности различных медикаментозных и немедикаментозных стратегий в его профилактике и лечении, а также многоцентровые клинические исследования по изучению эффективности основных антиостеопоротических препаратов.

В настоящее время алгоритмы ведения пациентов, принимающих препараты с потенциально отрицательным эффектом на костную ткань, предполагают:

- оценку и переоценку риска переломов при назначении и мониторинге терапии;
- модификацию образа жизни (отказ от курения и приема алкоголя, оптимизация приема кальция и витамина D, веснесущие нагрузки);
- выбор препаратов с менее выраженным эффектом на костную ткань, когда риск переломов высокий;
- рутинная переоценка необходимости приема препаратов;
- профилактика и лечение остеопороза согласно разработанным рекомендациям;
- мониторинг МПКТ и риска переломов через 1–2 года после приема глюкокортикоидов (ГК), ингибиторов ароматазы, антагонистов ГнРГ и других препаратов у пациентов, не получающих лечения по поводу остеопороза;
- регулярная переоценка приверженности к антиостеопоротической терапии

Таблица 2. Динамика минеральной плотности костной ткани у женщин, получающих терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы

Исследование	Препарат сравнения	Ингибиторы ароматазы	Препарат сравнения	Ингибиторы ароматазы
	Поясничный отдел позвоночника		Бедренная кость	
ATAC [57]	I: 3,1 % ^a // 2,1 % ^b	II: -6,8 % ^a // -3,5 % ^b	I: 1,9 % ^a // 1,2 % ^b	II: -4,0 % ^a // -3,7 % ^b
IES [58]	I: без динамики	III: -4,0 %	I – без динамики	III: -2,2 %
MA-17 B [59]	V: -0,7 %	IV: -5,4 %	V -0,7 %	IV: -3,6 %
TEAM [60]	I: -0,38 %	III: -3,0 %	I: -0,7 %	III: -2,5 %
Gonelli [61]	I: без динамики	III: -3,0 %	I – без динамики	III: -2,0

Примечание. а – более 4 лет постменопаузального периода; b – менее 4 лет постменопаузального периода.

В настоящее время наибольшее количество исследований, мета-анализов [64] и рекомендаций [65–68] опубликовано для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, остеопороза при использовании противоэpileптических средств [69] и препаратов, применяемых в комплексной терапии онкологических заболеваний у мужчин и женщин (табл. 3). Однако в лечении ятрогенного остеопороза остаются несколько важных, но нерешенных задач:

1) недостаточность данных об эффективности лечения остеопороза при использовании других препаратов с выраженным отрицательным влиянием на метаболизм костной ткани (петлевые диуретики, ингибиторы протонной помпы, гепарины и др.);

2) невозможность экстраполяции существующих данных относительно эффективности лечения ятрогенного остеопороза при использовании лекарственных средств различных групп с различными механизмами отрицательного действия на костную ткань;

3) различные механизмы потери костной ткани при использовании препаратов разных групп и, соответственно, невозможность формирования единого подхода к профилактике и лечению ятрогенного остеопороза.

Профилактика и лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Оценка и мониторинг риска остеопоротических переломов является в настоящее время важной частью стратегии эффективной профилактики и лечения ГК-индуцированного остеопороза. Многочисленные национальные и международные рекомендации предполагают дифференциро-

ванный подход к ведению пациентов, основанный как на показателях МПКТ, так и на существующих факторах риска [65–68]. Одними из последних опубликованных рекомендаций по ведению пациентов, принимающих ГК, являются опубликованные в 2017 году рекомендации Американского ревматологического колледжа [65], в которых оценка риска и выбор лечебных интервенций произведены с учетом возраста пациента и наличия сопутствующих факторов риска. Согласно им, первичная оценка риска переломов у пациентов, принимающих ГК, должна быть проведена *как можно раньше после инициации терапии ГК (по крайней мере, в течение 6 мес. от ее начала)* и должна включать анализ деталей использования (доза, продолжительность, форма введения), оценку риска падений, переломов и других факторов риска перелома (нарушения питания, выраженная потеря веса или низкая масса тела, гипогонадизм, вторичный гиперпаратиреоз, заболевания щитовидной железы, семейный анамнез переломов бедренной кости, употребление алкоголя или курение) и другие клинические сопутствующие заболевания, а также объективное обследование, включая измерение массы тела и роста, силы мышц и других клинических проявлений недиагностированного перелома (при необходимости) с учетом возраста пациента.

Согласно данным рекомендациям, необходима возрастзависимая оценка риска остеопоротических переломов. Так, у пациентов моложе 40 лет высокий риск переломов регистрируется при их наличии в анамнезе, среднем показателе Z (изме-

Таблица 3. Основные классы препаратов, обладающих отрицательным действием на костную ткань, и рекомендации по предупреждению ятрогенного остеопороза (адаптировано по K. Panday) [64].

Класс препаратов	Механизм действия	Обратимость в результате отмены ЛС	Скрининговые рекомендации	Рекомендации по ведению пациентов	Альтернативные препараты
Глюкокортикоиды (ГК)	Снижение остеогенеза и увеличение костной резорбции	Риск перелома снижается до исходного уровня в течение 2 лет	Оценка риска переломов. ДРА. FRAX. Мониторинг уровня витамина D и кальция	Кальций и витамин D. Бисфосфонаты или терипаратид в зависимости от степени риска переломов. ДРА-контроль каждые 2 года	Пересмотр дозы и длительности ГК. Использование альтернативных иммунодепрессантов по возможности
Противоэpileптические препараты (AEDS)	Не изучен полностью, но может включать в себя инактивацию витамина D	Неизвестный	Оценка риска переломов. ДРА. FRAX. Мониторинг уровня витамина D и кальция каждые 6–12 мес.	Прием кальция и большие дозы витамина D: неэнзимные АЭП: 1000–1200 МЕ витамина D и фермент-индуцирующие ПЭС – 2000–4000 МЕ витамина D ежедневно. Бисфосфонаты у постменопаузальных женщин и мужчин >50 лет	Новые препараты, такие как Леветирацетам
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Неопределенный	Вероятный	Оценка риска переломов. ДРА. FRAX для пациентов с другими факторами риска остеопороза. Мониторинг уровня витамина D и уровня кальция	Кальций и витамин D добавки	Альтернативные классы антидепрессантов
Гепарин	Угнетение остеобластов с замедлением формирования кости; повышенной костной резорбцией	Полное восстановление	Нет опубликованных рекомендаций	Нет опубликованных рекомендаций	Фондапаринукс, если применимо
Варфарин	Уменьшает минерализацию костей	Неизвестный	Нет опубликованных рекомендаций	Нет опубликованных рекомендаций	

ренном на уровне поясничного отдела позвоночника или бедренной кости) < -3 SD, быстрой потере костной массы (≥ 10 % в течение 1 года) и приеме ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/д в течение ≥ 6 мес. При отсутствии указанных факторов риска, кроме лечения ГК, пациент моложе 40 лет соответствует низкой категории риска остеопоротических переломов [65].

В отличие от этого, высокий риск остеопоротического перелома у пациента в возрасте ≥ 40 лет устанавливается при: а) наличии остеопоротического перелома в анамнезе; б) показателе Т (измеренном на уровне поясничного отдела позвоночника или бедренной кости) $\leq -2,5$ SD (возраст мужчин ≥ 50 лет и женщин в период постменопаузы); в) показателе FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) с поправкой на ГК для основных остеопоротических переломов ≥ 20 %; г) показателе FRAX для переломов бедренной кости ≥ 3 %. Умеренный риск перелома у пациента в возрасте ≥ 40 лет определяется при показателе FRAX (с поправкой на ГК) для основных остеопоротических переломов 10–19 % и для переломов бедренной кости > 1 % и < 3 %. Соответственно, низкий риск перелома у пациента в возрасте ≥ 40 лет диагностируют при показателе FRAX (с поправкой на ГК) < 10 % для основных остеопоротических переломов и ≤ 1 % для переломов бедренной кости [65].

У детей и взрослых, продолжающих лечение ГК, повторная оценка риска перелома должна проводиться каждые 12 мес. и включать анализ факторов риска, перечисленных выше. У пациентов моложе 40 лет с высоким или умеренным риском перелома оценка показателей МПКТ должна проводиться каждые 2–3 года, независимо от сопутствующего лечения остеопороза. Пациентам в возрасте ≥ 40 лет, не получающим лечения по поводу остеопороза, должна проводиться регулярная переоценка риска (с помощью FRAX и измерения показателей МПКТ) каждые 1–3 года или раньше при использовании очень высокой дозы ГК или наличия остеопоротического перелома в анамнезе. У пациентов в возрасте ≥ 40 лет, получающих антиостеопоротическое лечение, принимающих ГК в очень высокой дозе, с остеопоротическим переломом в анамнезе, низкой комплаентностью к антиостеопоротическому лечению и наличием других факторов риска переломов, оценка показателей МПКТ должна проводиться каждые 2–3 года. При отсутствии вышеперечисленных факторов риска дополнительное проведение ДРА не показано. У пациентов в возрасте ≥ 40 лет, закончивших антиостеопоротическое лечение, оценка показателей МПКТ должна проводиться в дальнейшем с интервалом 2–3 года [65]. Рекомендации по инициации мероприятий для профилактики ГК-индуцированного остеопороза у взрослых (женщины недетородного возраста и мужчины), начинающих длительную терапию ГК, в зависимости от их дозы, возраста пациента и степени риска переломов были представлены в первой части данного обзора (70).

Лечение остеопороза, связанного с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормонов. В настоящее время современные рекомендации по лечению остеопороза у мужчин (Рекомендации Ассоциации эндокринологов) [71], в том числе и для тех, кто получает АДТ в связи с РПЖ и высоким риском остеопороза, рекомендуют прием антирезорбтивных препаратов. Их эффективность в предупреждении потери костной ткани у мужчин,

получающих АДТ, продемонстрирована во многочисленных исследованиях [72–79].

Так, в 48-недельном исследовании у мужчин с локальным прогрессирующим или рецидивирующим РПЖ [72], лечившихся только лейпролидом, показана потеря МПКТ на 3,3 % в поясничном отделе позвоночника, 2,1 % в большом вертеле и 1,8 % в бедренной кости ($p < 0,001$ для всех показателей, по сравнению с исходными данными), тогда как комбинированная терапия лейпролидом и памидрономом (60 мг каждые 12 нед. внутривенно) способствовала стабилизации показателей МПКТ во всех измеряемых участках. Через 48 нед. наблюдения различия МПКТ между группами были достоверными на уровне поясничного отдела позвоночника ($p < 0,001$), большого вертела ($p = 0,003$) и бедренной кости ($p = 0,005$).

Подобные положительные результаты получены и при терапии РПЖ у мужчин с использованием золендроновой кислоты (внутривенное введение) [73, 74] и перорального алендроната [75]. Динамика показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника при использовании золендроновой кислоты составила 5,6 %, тогда как в группе плацебо установлено достоверное ее снижение на 2,2 % (различия 7,8 %; 95 % ДИ: 5,6 %–10,0 %, $p < 0,001$). Подобные изменения установлены также на уровне шейки бедренной кости, большого вертела и всей бедренной кости [73].

Эффективность селективных модуляторов рецепторов эстрогенов в предупреждении потери костной ткани проанализирована в рандомизированных контролируемых исследованиях [76, 77] у мужчин с РПЖ, получавших терапию агонистом ГнРГ. Лечение ралоксифеном в течение 12 мес. достоверно увеличивало МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости по сравнению с плацебо [76]. В другом рандомизированном исследовании у мужчин с РПЖ и низкими показателями МПКТ позвоночника и / или бедренной кости, получавших АДТ в течение, как минимум, 6 мес., торемифен уменьшал риск новых или морфометрически подтвержденных вертебральных переломов, других остеопоротических переломов и прогрессирующую потерю костной ткани в течение 24 мес. лечения, по сравнению с группой плацебо [77].

Еще одно 36-месячное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность деносумаба у мужчин с РПЖ в ранней стадии, получающих АДТ. Прием деносумаба увеличивал МПКТ позвоночника, бедренной и лучевой костей и снижал риск переломов тел позвонков на 62 % (1,5 % против 3,9 % в группе плацебо) (RR=0,38; 95 % ДИ: 0,19–0,78, $p = 0,006$) [78]. Кроме того, было продемонстрировано, что деносумаб эффективно улучшает выживаемость мужчин с метастатическим РПЖ, однако в данном исследовании доза деносумаба (120 мг/мес. подкожно) была значительно выше, чем та, которая используется в терапии системного остеопороза (60 мг подкожно каждые 6 мес.) [79]. В настоящее время деносумаб одобрен FDA и EU EMA для лечения мужчин с неметастатическим РПЖ, получающих АДТ.

Лечение ятрогенного остеопороза при использовании ингибиторов ароматазы. Эффект бисфосфонатов (БФ) в предупреждении потери костной ткани, индуцированной приемом ИА, доказан в многоцентровых рандомизированных исследованиях [80–85]. Так, было продемонстрировано, что прием перорально-

го ризендроната у женщин, получающих ИА в качестве адьювантной терапии рака молочной железы, приводил к увеличению МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости через 2 года исследования на 2,2 и 1,8 % (в группе, получавшей анастрозол, отмечено ее снижение на 1,8 и 1,1 % соответственно), снижению маркеров формирования (костноспецифическая щелочная фосфатаза на 23 %, PINP на 44 %) и резорбции костной ткани (BAP на 52 %), тогда как динамика маркеров ремоделирования костной ткани в группе, принимавшей только анастрозол, была противоположной (повышение BAP на 3,9 %, снижение PINP на 2,4 %, повышение CTX на 6,1 %) [64].

Исследования эффективности ибандроната в предупреждении потери костной ткани (табл. 4) у женщин с раком молочной железы, получающих лечение анастрозолом, также продемонстрировало положительную динамику МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости через 2 года лечения (на 3,0 и 0,60 % соответственно) и ее потерю у пациентов контрольной группы (на 3,2 и 3,9 % соответственно). Данное рандомизированное исследование подтвердило повышение уровня маркеров резорбции костной ткани у женщин, получающих анастрозол (sCTX на 35 %, uNTX на 40 %), и, наоборот, их снижение у пациентов, принимающих анастрозол с ибандронатом (sCTX на 27 %, uNTX на 31 %) [81].

Два исследования эффективности золендроновой кислоты в предупреждении потери костной ткани у пациентов, получающих ИА в связи с раком молочной железы, с участием 602 пациентов [82] в Северной Америке (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial, Z-FAST) и 1667 женщин из 112 центров в 28 странах (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial, ZO-FAST) в международном исследовании [83] с использованием почти идентичных протоколов подтвердили достоверное повышение показателей МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и бедренной кости через 3 года лечения на 3,5 и 1,5 % соответственно, в группе, получавшей летрозол вместе с золендроновой кислотой, и ее достоверную потерю (на 3,1 и 4 % соответственно) в группе женщин, получавших только летрозол. Оценка показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости после 61-месячного лечения [85] в исследовании Z-FAST подтвердила увеличение показателей (на 8,6 и 6,7 % соответственно) в группе комбинированного лечения на фоне потери костной ткани у женщин, получавших монотерапию ИА.

Динамика показателей МПКТ сопровождалась снижением уровня маркера костной резорбции NTX на 20 % в группе комбинированного лечения и его достоверным повышением (на 30 %) в группе, получавшей монотерапию летрозолом через 12 мес. лечения [83]. Однако следует отметить, что в этих исследованиях золендроновая кислота использовалась в дозе 4 мг внутривенно каждые 6 месяцев, а не 5 мг в год, как она обычно применяется для стандартного лечения системного остеопороза.

При анализе частоты переломов у женщин, получающих ИА в комбинации с БФ, не выявлено статистически значимых отличий в группах в вышеперечисленных рандомизированных исследованиях (отмечены только тенденции к различиям). Проведенный A. Valachi и соавт. [86] мета-анализ исследований эффективности БФ в предупреждении переломов продемонстрировал его незначительное снижение (OR=0,79; 95 % ДИ: 0,53–1,17) по сравнению с плацебо. Однако очевидно, что этих данных недостаточно для того, чтобы сделать четкие выводы об эффективности БФ в предупреждении риска переломов, учитывая тот факт, что используемые дозы БФ у данной категории пациентов были выше, чем среднестатистические, применяемые для лечения системного остеопороза.

Исследования эффективности деносумаба (антитела RANK-лиганда) в предотвращении потери костной ткани у женщин, получающих адьювантную терапию ИА в связи с неметастатическим раком молочной железы, по сравнению с плацебо [87], продемонстрировало достоверное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника (4,8 %) по сравнению с достоверной (p<0,001) потерей костной ткани (0,7 %) в группе плацебо через 12 мес., по сравнению с исходными показателями, и дальнейшее ее увеличение через 24 мес. наблюдения (на 6 %) против дальнейшего уменьшения показателей в группе плацебо (на 1,5 %).

Снижение темпов потери костной ткани при использовании деносумаба подтверждалось и динамикой маркеров костного ремоделирования (снижение уровня sCTX на 63–80 %, PINP на 71–73 % за 6–24 мес.) [87, 88]. Кроме того, в многоцентровом исследовании ABCSG-18 продемонстрировано достоверное снижение риска переломов у пациенток, получающих деносумаб в комбинации с ИА, по сравнению с плацебо [89] (OR=0,53; 95 % ДИ: 0,33–0,85; p=0,009).

Использование терапаратиды для предупреждения потери костной ткани у женщин, получающих ИА, не нашло широкого применения, несмотря на выраженный потенциал данного препарата, поскольку большинство пациентов с раком молочной железы получают лучевую терапию, а это, как правило, считается противопоказанием к применению терапаратиды.

В 2017 году были опубликованы совместные рекомендации [90] семи международных сообществ (International osteoporosis foundation (IOF), Cancer and Bone Society (CABS), European Calcified Tissue Society (ECTS), International Expert Group for AIBL (IEG), European Society for Clinical and Economics Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Menopause Society (IMS) и International Society for Geriatric Oncology (SIOG)) по ведению пациенток, получающих ИА (табл. 5).

Таблица 4. Динамика минеральной плотности костной ткани у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы и бисфосфонатами

Исследование	Препарат сравнения	Ингибиторы ароматазы	Препарат сравнения	Ингибиторы ароматазы
Sabre [64]	-1,8 %, Ana	2,2 %, Ana+Ris	-1,1 %, Ana	1,8 % Ana+Ris
Aribon [81]	-3,2 %, Ana	3,0 %, Ana+lba	-3,9 %, Ana	0,60 %, Ana+lba
Z-FAST36-month Update [82]	-3,1 %, Let	3,5 %, Let+Zol	-4 %, Let	1,5 %, Let+Zol

Примечание. Ana – анастрозол; Let – летрозол; Gos – гозерелин; Zol – золендроновая кислота; Ris – ризендроновая кислота; lba – ибандронная кислота.

Таблица 5. Основные рекомендации по ведению женщин, получающих ингибиторы ароматазы, с указанием уровней доказательности для рекомендаций [90]

Предотвращение ИА-ассоциированной потери костной ткани
Женщины в период постменопаузы с низким риском рецидива
Химиотерапия оказывает прямое отрицательное воздействие на кость
Тамоксифен снижает риск переломов
АИ индуцируют потерю костной ткани
Оценка риска перелома в отношении клинических факторов риска, +/- МПКТ в соответствии с рекомендациями
Обеспечение адекватного потребления кальция и витамина D
Применение деносумаба (I, A) или БФ (III–IV, A) при показателе $T^* \leq 2,0$ SD или ≥ 2 клинических факторов риска переломов
БФ включают золедроновую кислоту (4 мг внутривенно каждые 6 мес.) (II, A), ризедронат (35 мг/нед. перорально) (III, A), ибандронат (150 мг ежемесячно перорально) (IV, A) алендронат (70 мг/нед. перорально) (IV, A)
Предотвращение метастазов и улучшение результатов лечения
Женщины в период пременопаузы с адьювантным подавлением функции яичников
БФ рекомендованы для предупреждения потери костной ткани, связанной с терапией рака и метастазов (I, A)
Рекомендованными БФ являются золедроновая кислота (4 мг внутривенно каждые 6 мес.) или клодронат (1600 мг/д перорально) (II, A)
БФ следует начинать в начале адьювантной терапии (II, A)
Продолжительность лечения БФ не должна превышать продолжительность подавления функции яичников, за исключением низкого показателя T^* (3–5 лет) (II, A)
Женщины в период постменопаузы с умеренным или высоким риском рецидива
БФ следует использовать для предотвращения метастазов независимо от риска переломов (I, A)
Рекомендованными БФ являются золедроновая кислота (4 мг внутривенно каждые 6 мес.) или клодронат (1600 мг/д перорально) (I, A)
БФ следует начинать в начале адьювантной терапии (II, A)
Продолжительность лечения БФ должна составлять 3–5 лет и продолжаться после 5 лет только при увеличении риска перелома (II, A)

Примечание. ИА – ингибиторы ароматазы; БФ – бисфосфонаты; * – по данным денситометрии.

Рекомендации данной группы экспертов подтвердили целесообразность использования алгоритма (рис. 1) ведения женщин с раком молочной железы, использующих эндокринную терапию, опубликованного ранее [91]. Необходимым является учет факторов риска переломов с или без измерения показателей МПКТ (уровень доказательности 1A)

Если отмечено ежегодное снижение МПКТ ≥ 5 –10 % (с использованием одного и того же прибора ДРА), следует оценить вторичные причины потери костной массы (напр., дефицит витамина D) и инициировать антирезорбтивную терапию. Используется самый низкий из трех локализаций (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость или ее шейка) показатель.

Всем пациентам, начинающим лечение ИА, рекомендована умеренная физическая активность с использованием упражнений на сопротивление и вес-несущих упражнений, которые оказывают положительное влияние на показатели МПКТ (уровень доказательности 1A), хотя их влияние на снижение риска переломов не доказано (уровень доказательности 1A). Рекомендован ежедневный прием кальция и витамина D (1200 мг кальция и 800–1000 МЕ витамина D) для женщин в период постменопаузы (согласно рекомендаций International Osteoporosis Foundation). Женщинам пожилого возраста, лицам с ограниченной физической активностью и ограничением солнечной инсоляции может потребоваться более высокий уровень кальция и витамина D. Для пациенток с высоким риском переломов рекомендовано измерение уровней витамина D в крови с возможной коррекцией его дозы. Остальным женщинам в постменопаузальный период,

получающим терапию ИА, рекомендована ежедневная доза витамина D, как минимум, 800 (и до 2000) МЕ. Всем пациентам, получающим пероральную терапию бисфосфонатами, необходима контроль МПК и оценка приверженности к лечению каждые 1–2 года, при этом оценка биохимических маркеров костного

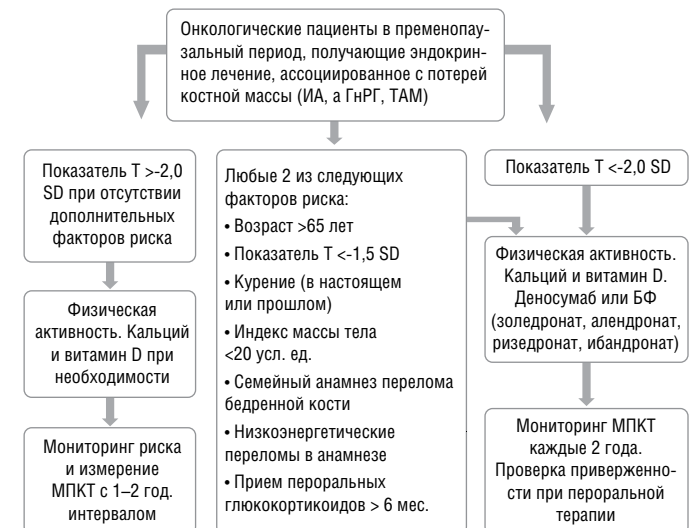


Рис. 1. Алгоритм ведения пациенток, получающих терапию ингибитором ароматазы при раке молочной железы (адаптировано из P. Hadji и соавт.) [90, 91]

Примечание. ИА – ингибиторы ароматазы; а ГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона; ТАМ – тамоксифен.

ремоделирования, являясь неинвазивным показателем оценки этой приверженности, может иметь важное дополнительное значение в оценке эффективности терапии. При низкой комплаентности пациента или недостаточной динамике показателей МПКТ через 1–2 года лечения рекомендована смена терапии на деносумаб или внутривенные БФ, а их эффективность должна быть оценена с учетом индивидуальных особенностей пациента и локальных рекомендаций [91].

Таким образом, современные стратегии лечения ятрогенного остеопороза предполагают оценку и переоценку факторов его риска, модификацию образа жизни пациента, мониторинг показателей МПКТ и риска переломов для своевременной инициации и определения длительности курса антиостеопоротического лечения. В связи с этим чрезвычайно важным является индивидуальный подход к ведению пациента с учетом его возраста, механизмов отрицательного влияния применяемого препарата, сопутствующей патологии и других факторов. Знание механизмов отрицательного влияния некоторых лекарственных препаратов на костную ткань и своевременное предупреждение этого влияния являются важными направлениями в профилактике и лечении ятрогенного остеопороза.

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интереса и финансирования при подготовке и публикации всех трех частей данной статьи.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

- The Impact of Contraceptive Counseling in Primary Care on Contraceptive Use // J. K. Lee, S. M. Parisi, A. Y. Akers [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2011. – No. 26 (7). – P. 731–736.
- Wiegatz I. Hormonal Contraception – What Kind, When, and for Whom? / I. Wiegatz, C. J. Thaler // Dtsch. Arztebl. Int. – 2011. – No. 108 (28–29). – P. 495–506.
- Григорьева Н. В. Гормональная контрацепция и костная ткань / Н. В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 1 (9). – С. 39–57.
- Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate / E. Lara-Torre, C. P. Edwards, S. Perlman, S. P. Hertweck // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2004. – No. 17. – P. 17–21.
- Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study / T. Lloyd, D. S. Taylor, H. M. Lin [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – No. 74. – P. 734–738.
- Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive / E. Rome, J. Ziegler, M. Secic [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2004. – No. 17. – P. 373–377.
- Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls / B. A. Cromer, M. Stager, A. Bonny [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2004. – No. 35. – P. 434–441.
- Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women / L. Gai, Y. Jia, M. Zhang [et al.] // Contraception. – 2012. – No. 86(4). – P. 332–336.
- One-year adolescent bone mineral density and bone formation marker changes through the use or lack of use of combined hormonal contraceptives / A. D. C. B. Rizzo, T. B. L. Goldberg, T. P. Biazon [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). – 2018. – P. S0021–7557(18)30069-X.
- Ziglar S. The effect of hormonal oral contraception on acquisition of peak bone mineral density of adolescents and young women / S. Ziglar, T. S. Hunter // J. Pharm. Pract. – 2012. – No. 25(3). – P. 331–340.
- The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre- and postmenopausal women / F. Allali, L. El Mansouri, F. Z. Abourazzak [et al.] // BMC Womens Health. – 2009. – No. 9. – P. 31–34.
- Bedford J. L. The relationship between 24-hr urinary cortisol and bone in healthy young women / J. L. Bedford, S. I. Barr // Int. J. Behav. Med. – 2010. – No. 17 (3). – P. 207–215.
- Oral Contraceptive Use and Bone Density Change in Adolescent and Young Adult Women: A Prospective Study of Age, Hormone Dose, and Discontinuation / D. Scholes, R. A. Hubbard, L. E. Ichikawa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – No. 96 (9). – P. 1380–1387.
- A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants / C. Monteiro-Dantas, X. Espejo-Arce, J. F. Lui-Fil [et al.] // Reprod Health. – 2007. – No. 4. – P. 11–16.
- Bone Mineral Density in Adolescent Females Using Injectable or Oral Contraceptives: A 24 Month Prospective Study / B. A. Cromer, A. E. Bonny, M. Stager [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – No. 90 (6). – P. 2060–2067.
- Pasco J.A. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study / J. A. Pasco, M. A. Kotowicz, M. J. Henry [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – No. 182. – P. 265–269.
- Oral contraceptives and bone mineral density in white and black women in CARDIA / K. L. Cobb, J. L. Kelsey, S. Sidney [et al.] // Osteoporos. Int. – 2002. – No. 13. – P. 893–900.
- Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study / J. C. Prior, S. A. Kirkland, L. Joseph [et al.] // CMAJ. – 2001. – P. 165. – P. 1023–1029.
- Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population / D. B. Petitti, G. Piaggio, S. Mehta [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2000. – No. 95. – P. 736–744.
- Status of bone mineral density after the long-standing application of contraception Depo-Provera / S. Zeman, P. Havlík, J. Zemanová, D. Němec // Ceska Gynekol. – 2013. – No. 78 (1). – P. 116–124.
- Modesto W. Prevalence of Low Bone Mass and Osteoporosis in Long-Term Users of the Injectable Contraceptive Depot Medroxyprogesterone Acetate / W. Modesto, M.V. Bahamondes, L. Bahamondes // J. Womens Health (Larchmt). – 2015. – No. 24 (8). – P. 636–640.
- Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study / C. Nappi, A. Di Spiezio Sardo, G. Acunzo [et al.] // Contraception. – 2003. – No. 67. – P. 355–359.
- Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density / C. Nappi, A. Di Spiezio Sardo, E. Greco [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2005. – No. 105. – P. 53–60.
- A 3 year double-blind randomized controlled study on the influence of 2 oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density / J. Endrikat, E. Mih, B. Dusterberg [et al.] // Contraception. – 2004. – No. 69. – P. 179–187.
- Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism / M. Gambacciani, M. Ciaponi, B. Cappagli [et al.] // Osteoporos. Int. – 2000. – No. 11. – P. 544–548.
- Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrhic women treated with oral contraceptives / C. Castelo-Branco, J. J. Vicente, F. Pons [et al.] // J. Reprod. Med. – 2001. – No. 46. – P. 875–879.
- Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes / A. Rickenlund, K. Carlstrom, B. Ekblom [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – No. 89. – P. 4364–4370.
- Effects of a triphasic combination oral contraceptive containing norgestimate/ethinyl estradiol on biochemical markers of bone metabolism in young women with osteopenia secondary to hypothalamic amenorrhea / S. K. Grinspoon, A. J. Friedman, K. K. Miller [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – No. 88. – P. 3651–3656.
- Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial / K. E. Ackerman, V. Singhal, C. Baskaran [et al.] // Br. J. Sports Med. – 2018. – P. bjsports-2018-099723.
- Treatments to Prevent Bone Loss in Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. Altayar, A. Al Nofal, B. G. Carranza Leon [et al.] // J. Endo. – 2017. – No. 1 (5). – P. 500–511.
- The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa / N. H. Golden, L. Lanzkowsky, J. Schebendach [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2002. – No. 15. – P. 135–143.
- Vestergaard P. Oral contraceptive use and risk of fractures / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // Contraception. – 2006. – No. 73 (6). – P. 571–576.
- Vestergaard P. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // Contraception. – 2008. – No. 78 (5). – P. 358–364.
- Oral contraceptive use and fracture risk around the menopausal transition / D. Scholes, A. Z. LaCroix, R. A. Hubbard [et al.] // Menopause. – 2016. – No. 23 (2). – P. 166–174.
- Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK / S. Dombrowski, L. Jacob, P. Hadji, K. Kostev // Osteoporos. Int. – 2017. – No. 28 (8). – P. 2349–2355.
- Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women / L. M. Lopez,

- D. A. Grimes, K. F. Schulz [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – No. (6). – P. CD006033.
37. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/hc_bone_health/en/index.html, 2005.
 38. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer / P. Taxel, E. Aircloth, S. Idrees, C. Van Poznak // *J. Endocr. Soc.* – 2018. – No. 2 (7). – P. 574–588. DOI: 10.1210/je.2018-00052.
 39. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs / D. Mittan, S. Lee, E. Miller [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – No. 87. – P. 3656–3661.
 40. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer / S. L. Greenspan, P. Coates, S. M. Sereika [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – No. 90. – P. 6410–6417.
 41. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists / S. A. Stoch, R. A. Parker, L. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – No. 86. – P. 2787–2790.
 42. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation / L. Cianferotti, F. Bertoldo, M. Carini [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – No. 8 (43). – P. 75646–75663.
 43. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis / A. C. Lassemillante, S. A. Doi, J. D. Hooper [et al.] // *Endocrine.* – 2014. – No. 45 (3). – P. 370–381.
 44. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer / F. Saad, J. D. Adachi, J. P. Brown [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – No. 26 (33). – P. 5465–5476.
 45. Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy / P. W. Dickman, J. Adolfsson, K. Astrom, G. Steineck // *J. Urol.* – 2004. – No. 172. – P. 2208–2212.
 46. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer / V. B. Shahinian, Y. F. Kuo, J. L. Freeman, J. S. Goodwin // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – No. 352. – P. 154–164.
 47. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand / A. Wang, Z. Obertov'a, C. Brown [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – No. 15(1). – P. 837.
 48. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications / Y. H. Shao, D. F. Moore, W. Shih [et al.] // *BJU Int.* – 2013. – No. 111 (5). – P. 745–752.
 49. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis: Results From Two Extension Studies / E. Surrey, H. S. Taylor, L. Giudice [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – No. 132 (1). – P. 147–160.
 50. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer / A. Howell, J. Cuzick, M. Baum [et al.] // *Lancet.* – 2005. – No. 365. – P. 60–62.
 51. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study / M. Kaufmann, W. Jonat, J. Hilfrich [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – No. 25. – P. 2664–2670.
 52. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial / F. Boccardo, A. Rubagotti, M. Puntoni [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – No. 23. – P. 5138–5147.
 53. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial / R. C. Coombes, L. S. Kilburn, C. F. Snowden [et al.]; Intergroup Exemestane Study // *Lancet.* – 2007. – No. 369. – P. 559–570.
 54. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17 / P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – No. 97. – P. 1262–1271.
 55. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 / A. S. Coates, A. Keshaviah, B. Thurlimann [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – No. 25. – P. 486–492.
 56. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial / R. Jakesz, W. Jonat, M. Gnant [et al.]; ABCSG and the GABG // *Lancet.* – 2005. – No. 366. – P. 455–462.
 57. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230) / R. Eastell, R. A. Hannon, J. Cuzick [et al.]; ATAC Trialists' group // *J. Bone Miner. Res.* – 2006. – No. 21. – P. 1215–1223.
 58. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study / R. E. Coleman, L. M. Banks, S. I. Girgis [et al.]; Intergroup Exemestane Study group // *Lancet Oncology.* – 2007. – No. 8. – P. 119–127.
 59. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17 / E. A. Perez, R. G. Josse, K. I. Pritchard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – No. 24. – P. 3629–3635.
 60. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer / S. Jones, C. Stokoe, M. Sborov [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2008. – No. 8. – P. 527–532.
 61. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane / S. Gonnelli, A. Cadirni, C. Caffarelli [et al.] // *Bone.* – 2007. – No. 40. – P. 205–210.
 62. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women / E. V. McCloskey, R. A. Hannon, G. Lakner [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – No. 43. – P. 2523–2531.
 63. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer / F. M. McCaig, L. Renshaw, L. Williams [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – No. 119. – P. 643–651.
 64. 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.
 65. 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 Rheumatol.* – 2017. – No. 69 (8). – P. 1521–1537.
 66. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, B. Cortet, C. Roux [et al.]; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO) // *Joint Bone Spine.* – 2014. – No. 81 (6). – P. 493–501.
 67. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / R. M. Pereira, J. F. Carvalho, A. P. Paula [et al.]; Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – No. 52 (4). – P. 580–593.
 68. 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.]; Sociedad Española de Medicina Interna // *Rev. Clin. Esp.* – 2008. – No. 208(1). – P. 33–45.
 69. Arora E. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies / E. Arora, H. Singh, Y. Kumar Gupta // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2016. – No. 5 (2). – P. 248–253.
 70. Григорьева Н. В. Ятрогенный остеопороз. Часть I. / Н. В. Григорьева // *Ліки України.* – 2018. – № 5–6. – С. 30–37.
 71. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline / N. B. Watts, R. A. Adler, J. P. Bilezikian [et al.]; Endocrine Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – No. 97 (6). – P. 1802–1822.
 72. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M. R. Smith, F. J. McGovern, A. L. Zietman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – No. 345. – P. 948–955.
 73. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer / M. R. Smith, J. Eastham, D. M. Gleason [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – No. 169. – P. 2008–2012.
 74. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma / F. Saad, D. M. Gleason, R. Murray [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – No. 94. – P. 1458–1468.
 75. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial / S. L. Greenspan, J. B. Nelson, D. L. Trump, N. M. Resnick // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – No. 146. – P. 416–424.
 76. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial / M. R. Smith, M. A. Fallon, H. Lee, J. S. Finkelstein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – No. 89. – P. 3841–3846.
 77. Positive fracture reduction trial of toremifene 80 mg in men on ADT demonstrates significant fracture risk in untreated placebo group / D. W. Lin, L. S. Marks, R. A. Morton, D. Rodriguez // *J. Urol.* – 2009. – No. 181. – P. 229.
 78. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M. R. Smith, B. Egerdie, N. Hernandez Toriz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – No. 361. – P. 745–755.
 79. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial / M. R. Smith, F. Saad, R. Coleman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – No. 379. – P. 39–46.
 80. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial / C. Van Poznak, R. A. Hannon, J. R. Mackey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – No. 28. – P. 967–975.
 81. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer / J. E. Lester, D. Dodwell, O. P. Purohit [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – No. 14. – P. 6336–6342.

82. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results / A. M. Brufsky, L. D. Bosserman, R. R. Caradonna [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2009. – No. 9. – P. 77–85.
83. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole / A. Brufsky, N. Bundred, R. Coleman [et al.]; Z-FAST and ZO-FAST Study Groups // *Oncologist.* – 2008. – No. 13. – P. 503–514.
84. Santen R. J. Clinical review: Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients / R. J. Santen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – No. 96 (2). – P. 308–319.
85. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in premenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 5 year final follow up / A. Brufsky, G. Harker, J. T. Beck [et al.] // *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2009 (Abstract 4083).*
86. Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis / A. Valachis, N. P. Polyzos, V. Georgoulas [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – No. 117. – P. 139–145.
87. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study / G. K. Ellis, H. G. Bone, R. Chlebowski [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – No. 118. – P. 81–87.
88. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer / G. K. Ellis, H. G. Bone, R. Chlebowski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – No. 26. – P. 4875–4882.
89. Gnant M. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Gnant, G. Pfeiler, P. C. Dubsky [et al.]; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group // *Lancet.* – 2015. – No. 386 (9992). – P. 433–443.
90. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG / P. Hadji, M. S. Aapro [et al.] // *J. Bone Oncol.* – 2017. – No. 7. – P. 1–12.
91. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss / P. Hadji, J. J. Body, M. S. Aapro [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – No. 19 (8). – P. 1407–1416.

Резюме

Ятрогенний остеопороз. Частина III

Н. В. Григор'єва

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

У третій (заключній) частині даного огляду представлений аналіз сучасних літературних даних щодо впливу гормональних контрацептивів на темпи формування й втрати кісткової тканини у жінок різного віку. Продемонстровано вплив агоністів / антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону, інгібіторів ароматази, які використовують у комплексному лікуванні онкологічної патології жінок і чоловіків, на показники кісткової тканини, темпи її ремоделювання й ризик остеопоротичних переломів. Представлені загальні підходи до ведення пацієнтів з ятрогенним остеопорозом, а також проаналізовані сучасні стратегії профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу і остеопорозу, пов'язаного із застосуванням інгібіторів ароматази та агоністів / антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону.

Ключові слова: ятрогенний остеопороз, гормональні контрацептиви, агоністи / антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону, інгібітори ароматази, глюкокортикоїди, профілактика, лікування

Summary

Iatrogenic osteoporosis. Part III

N. V. Grygorieva

Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The third (final) part of this review presents an analysis of current literary data about the effects of hormonal contraceptives on bone formation and loss in women of different ages. The effect of agonists / antagonists of gonadotropin releasing hormone, aromatase inhibitors, which are used in the complex treatment of oncological pathology in women and men, on the parameters of mineral density, the tempo of bone remodeling and the risk of osteoporotic fractures is demonstrated. The general approaches for the management of patients with iatrogenic osteoporosis are presented, as well as modern strategies for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis and osteoporosis associated with the use of aromatase inhibitors and agonists / antagonists of gonadotropin releasing hormone.

Key words: iatrogenic osteoporosis, hormonal contraceptives, agonists / antagonists of gonadotropin releasing hormone, aromatase inhibitors, glucocorticoids, prophylaxis, treatment