

Ятрогенные поражения скелета

Мельниченко Г.А.^{1,2}, Мамедова Е.О.*¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Остеопоротические переломы являются важной проблемой общественного здравоохранения, так как они оказывают негативное влияние на качество и продолжительность жизни, а также характеризуются высокой стоимостью лечения и реабилитации. Наряду с основными факторами риска остеопоротических переломов, такими как низкая минеральная плотность кости (МПК), возраст, низкая масса тела, частые падения и переломы в анамнезе, важным вторичным фактором риска, особенно среди предрасположенных лиц, является прием некоторых лекарственных препаратов. Сложность в оценке риска развития переломов при приеме различных препаратов и в разработке соответствующих методов профилактики и лечения зачастую связана с отсутствием крупных рандомизированных исследований с достаточным уровнем доказательности, а также исходной гетерогенностью по основным факторам риска переломов исследуемых групп пациентов. Мы остановимся на основных группах препаратов, для которых имеются данные о негативном влиянии на костный метаболизм, МПК и риск переломов. Помимо лекарственных препаратов, на костный обмен также оказывают влияние изменения метаболизма, возникающие после бариатрических операций, трансплантации солидных органов, гонадэктомий по поводу различных заболеваний.

Ключевые слова: остеопороз, переломы, глюкокортикоиды, ятрогении, бариатрическая хирургия.

Iatrogenic damage to the skeleton

Melnichenko G.A.^{1,2}, Mamedova E.O.¹

¹Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

²I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul.Trubetskaya, 8/2, Moscow, Russian Federation, 119992

Osteoporotic fractures are an important public health problem due to their negative impact on the quality of life and life expectancy, as well as high cost of treatment and rehabilitation. Along with the major risk factors for osteoporotic fractures, such as low bone mineral density (BMD), age, low body weight, frequent falls and previous fractures, an important secondary risk factor, especially among susceptible individuals, is taking certain medications. The difficulty in assessing fracture risk when taking various drugs, as well as the development of appropriate methods of prevention and treatment, is often due to the absence of large randomized trials with a sufficient level of evidence, as well as the heterogeneity of the main risk factors for fractures in studied groups of patients. We focus on the main groups of drugs for which there is evidence of a negative impact on bone metabolism, BMD and fracture risk. In addition to drugs, bone metabolism is also influenced by bariatric surgery, transplantation of solid organs, gonadectomy for various diseases.

Keywords: osteoporosis, fractures, glucocorticoids, iatrogenic, bariatric surgery.

DOI: 10.14341/OMET2016241-47

Введение

Остеопороз (ОП) и возникающие как следствие низкоэнергетические переломы позвоночника, бедра и других костей являются важной, социально значимой проблемой в связи с их негативным влиянием на качество и продолжительность жизни, а также высокой стоимостью лечения и реабилитации. Оценка риска развития остеопоротических переломов основывается на данных о низкой МПК и наличии одного или нескольких клинических факторов риска, к которым относятся возраст, наличие в анамнезе переломов или падений, лечение глюкокортикоидами (ГК), данные о наличии перелома бедра у родителей, низкая масса тела, курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем, не-

которые заболевания (ревматоидный артрит, гиперпаратиреоз, целиакия, гипогонадизм). Считается, что из всех вышеперечисленных факторов наиболее значимым является возраст. С учетом этих данных были разработаны инструменты для оценки 5–10-летней вероятности риска переломов шейки бедра и других переломов, такие как FRAX и инструмент Garvan.

К ятрогенным поражениям скелета относятся как прием некоторых лекарственных препаратов, оказывающих неблагоприятное влияние на костный метаболизм, МПК и риск переломов (табл. 1), так и последствия бариатрических операций, трансплантации солидных органов, гонадэктомий вследствие различных заболеваний.

Таблица 1

Препараты, ассоциированные с развитием ОП

Классы препаратов	Препараты
Гормоны и антигормоны	Глюкокортикоиды
	L-тироксин
	Прогестагены
	Антигормональные препараты
Сахароснижающие препараты	Тиазолидиндионы
	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
Психотропные препараты	Антидепрессанты
	Антипсихотики
	Антиконвульсанты
Химиотерапия. Иммуносупрессивная терапия	Ингибиторы тирозинкиназы
	Ингибиторы кальциневрина
Другие препараты	Петлевые диуретики
	Ингибиторы протонной помпы
	Антиретровирусная терапия

Глюкокортикоиды

Среди лекарственных препаратов с негативным влиянием на костный метаболизм наиболее значимое место занимают ГК. Прием ГК, как длительный, так и кратковременный, но с применением высоких доз препаратов, является фактором риска развития ОП. Известно, что ГК приводят к снижению костеобразования, подавляя дифференцировку и функционирование остеобластов (ОБ) и увеличивая их апоптоз. Кроме того, ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и повышают его экскрецию почками. ГК являются единственным классом препаратов, включенных в алгоритм оценки риска развития переломов FRAX, и для которых разработаны общепринятые рекомендации по предотвращению и лечению вторичного ОП.

Другие гормоны и антигормоны

Помимо ГК, неблагоприятное влияние на костный метаболизм и риск переломов оказывают препараты с антиандрогенным и антиэстрогенным действием. К *антиандрогенной терапии*, применяемой у мужчин по поводу рака предстательной железы, относятся двусторонняя орхидэктомия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) и антиандрогены (ципротерона ацетат, флутамид). В исследовании Shahinian V.B. и коллег было выявлено, что пациенты с раком предстательной железы, получавшие аГн-РГ и имевшие продолжительность жизни 5 лет и более после постановки диагноза, в 19,4% случаев имели переломы, в сравнении с 12,6% пациентов, не получавших антиандрогенную терапию. Среди мужчин, получивших как минимум 9 доз аГн-РГ, относительный риск переломов составил 1,45 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,36–1,56). Было показано, что ряд препаратов оказывают положительное влияние на МПК у мужчин, получающих антиандрогенную терапию. К ним относятся памидронат, золедроновая кислота, алендронат и деносумаб. В частности, деносумаб (60 мг/6 месяцев) снижал риск переломов позвонков. У всех мужчин, получающих антиандрогенную терапию, необходимо проводить оценку клинических факторов риска переломов и исследовать МПК в начале лечения, с повторными измерениями 1 раз в 1–2 года. Лечение

рекомендуется при наличии переломов бедра/позвонков в анамнезе и/или при показателе Т-критерия по данным рентгеновской денситометрии $\leq -2,5SD$, а также при показателе Т-критерия от -1 до $-2,5SD$ и риске переломов, рассчитанном по FRAX, $\geq 3\%$ для переломов бедра или $\geq 20\%$ для основных остеопоротических переломов.

У женщин аГн-РГ используются для лечения различных заболеваний, при которых необходимо подавление функции яичников. К ним относятся эндометриоз, миома матки и ER-положительный рак молочной железы. Было показано, что у женщин до наступления менопаузы аГн-РГ приводят к ускоренной потере костной массы, что частично может быть приостановлено при отмене препарата. У детей и подростков аГн-РГ применяются для лечения центрального преждевременного полового развития и эндометриоза. При этом, у детей, получавших лечение по поводу преждевременного полового развития, МПК находилась в пределах нормативных показателей для соответствующего пола и возраста. Однако у трети молодых женщин, получавших лечение норэтидрона ацетатом по поводу эндометриоза, показатели МПК были ниже нормативных показателей для соответствующего пола и возраста. Данные о риске переломов у женщин до наступления менопаузы, подростков и детей, получающих лечение аГн-РГ, отсутствуют.

Ингибиторы ароматазы (ИА) являются классом препаратов для адъювантного лечения ER-положительного рака молочной железы. Они обратимо (анастрозол и летрозол) или необратимо (эксеместан) связывают фермент ароматазу, ответственную за периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, что является основным источником эстрогенов у женщин в постменопаузе. По сравнению с тамоксифеном ИА продемонстрировали преимущество в показателях выживаемости и развития отдаленных метастазов. У женщин в постменопаузе, получающих ИА, потеря МПК повышена от 1–2% в год до в среднем 2–2,5% в год за время лечения. Несмотря на данные о снижении МПК во время лечения, в 5-летнем проспективном исследовании Eastell R. и коллег ни у одной из пациенток с исходно нормальной МПК не развился ОП. В единственном исследовании, сравнивающем лечение ИА и плацебо, экземестан увеличивал костную резорбцию и приводил к снижению МПК в шейке бедра, но не в позвоночнике. Однако большинство исследований сравнивают ИА с тамоксифеном, а не с плацебо. Все три ИА усиливают костный обмен и снижают МПК при сравнении с тамоксифеном. В дизайн клинических исследований ИА не входила оценка остеопоротических переломов, однако о них сообщалось как о побочных эффектах. Исходя из этого было выявлено, что риск переломов у женщин, получающих ИА, повышен по сравнению с тамоксифеном (отношение шансов (ОШ) 1,47, 95% ДИ 1,34–1,61). Однако, учитывая, что тамоксифен обладает слабым антирезорбтивным действием у женщин в постменопаузе, и, вероятно, снижает риск переломов, можно предположить, что данные об увеличении риска переломов при приеме ИА несколько преувеличены. Предотвращение

потери МПК на фоне терапии ИА было продемонстрировано для золедроновой кислоты внутривенно 4 мг/6 месяцев, ризендроната 35 мг/неделю и деносу-маба 60 мг/6 месяцев подкожно, однако данные о снижении риска переломов отсутствуют. На настоящий момент представляется целесообразным оценивать факторы риска переломов, включая исследование МПК, у всех женщин в постменопаузе, получающих терапию ИА, и проводить повторные измерения через 1–2 года у женщин с промежуточным риском. В связи с неоднозначностью данных об ассоциированном с ИА увеличением риска переломов и отсутствием данных о влиянии на переломы антиостеопоротической терапии в данной группе, показания к началу лечения в настоящее время не определены. Некоторые авторы предлагают использовать те же алгоритмы, что и для женщин в постменопаузе, не получающих лечение ИА, тогда как другие предлагают начинать лечение при более высоких показателях МПК.

Еще одним препаратом из этой группы является *медроксипрогестерона ацетат депо (МПАД)*. МПАД – эффективное контрацептивное средство, применяемое 1 раз в 3 месяца и индуцирующее развитие гипогонадотропного гипогонадизма. Вследствие снижения уровня эстрогенов происходит быстрая потеря костной массы, которую, однако, можно предотвратить, назначая одновременную заместительную терапию эстрогенами. У женщин, использующих МПАД до менопаузы, потеря МПК с наступлением менопаузы не развивается, возможно, в связи с потерей эстроген-чувствительного компонента МПК. Данные о риске переломов ограничены исследованиями случай-контроль, в которых продемонстрировано небольшое увеличение риска переломов у женщин, получающих МПАД (относительный риск 1,2–1,5). Учитывая, что у молодых женщин и подростков, у которых в основном и используется МПАД, абсолютный риск переломов исходно низкий, а также вероятность небольшой продолжительности лечения (более 50% не принимают препарат более 1 года) и данные о восстановлении МПК после прекращения лечения, агрессивного обследования состояния костей и лечения, вероятно, не требуется. Исследование МПК рекомендуется только женщинам с наличием факторов риска переломов, таких как очень низкая масса тела или сопутствующие заболевания, ассоциированные с низкой МПК.

В связи с благоприятным прогнозом при лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) около 90% пациентов получают *супрессивную терапию левотироксином натрия* в течение многих лет. Известно, что манифестный тиреотоксикоз приводит к усиленной потере костной массы и преимущественно поражает кортикальную кость. Однако данные о влиянии субклинического тиреотоксикоза на кость противоречивы. В проспективном исследовании Kim M.K. и коллег было обследовано 93 пациента с ВДРЩЖ исходно и через 1 год после начала супрессивной терапии (ранний послеоперационный период), а также 33 пациента на длительной супрессивной терапией левотироксином (поздний послеоперационный период). Средние потери костной массы

в раннем послеоперационном периоде в позвоночнике, шейке бедра и в бедре в целом составили -0,88%, -1,3% и -0,81% соответственно. Потеря костной массы была более выраженной у женщин в постменопаузе (в позвоночнике -2,1%, в шейке бедра -2,2%, в бедре в целом -2,1%, $p < 0,05$). Снижения МПК в группе позднего послеоперационного периода отмечено не было. Таким образом, авторы делают вывод, что супрессивная терапия левотироксином ускоряет потерю костной массы, преимущественно у женщин в постменопаузе и только в раннем периоде. В исследовании Wang L.Y. и коллег было показано, что супрессивная терапия левотироксином натрия значительно увеличивает риск развития ОП у женщин после операции по сравнению с женщинами без супрессивной терапии без изменения риска рецидива ВДРЩЖ (относительный риск 3,5, $p = 0,023$, 95% ДИ 1,2–10,2). Рекомендации по профилактике и лечению ОП у указанной категории пациентов отсутствуют, однако в ряде исследований продемонстрировано положительное влияние лечения бисфосфонатами у женщин с субклиническим тиреотоксикозом.

Сахароснижающие препараты

Сахарный диабет как 1, так и 2 типов оказывает негативное влияние на качество костной ткани. При этом некоторые сахароснижающие препараты, несмотря на улучшение гликемического контроля, могут увеличивать риск переломов. Доклинические и клинические исследования демонстрируют неблагоприятное влияние тиазолидиндионов (ТЗД) на скелет, приводя к снижению функции ОБ и повышению остеокластогенеза. Молекулярной мишенью ТЗД являются гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR γ) – транскрипционные факторы, регулирующие дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в ОБ или адипоциты, и их активация (при применении ТЗД) сдвигает этот процесс в сторону адипогенеза. В клинических исследованиях ТЗД не проводилось исследование конечных точек, связанных с влиянием на кость. Данные об умеренном увеличении (ОШ 1,45) риска переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих ТЗД в течение 1–4 лет, были получены из небольших непродолжительных рандомизированных исследований. Риск переломов, по всей видимости, выше у женщин (ОШ 2,2 у женщин и 1,0 у мужчин), и переломы чаще возникают в костях конечностей. Таким образом, у всех пациентов с СД2 необходимо оценивать факторы риска переломов перед назначением ТЗД, и у пациентов с изначально высоким риском – рассматривать назначение альтернативной терапии.

Новый класс препаратов – *ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГК2)* – могут оказывать влияние на кальций-фосфорный обмен, связанное с механизмом их действия (повышение реабсорбции фосфора и, как следствие, развитие вторичного гиперпаратиреоза). В исследовании Ljunggren O. и коллег было продемонстрировано, что при лечении дапаглифлозином уровни маркеров костеобразования (P1NP, СТХ), а также МПК значительно не изменя-

лись. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивались долгосрочные эффекты дапаглифлозина на гликемический контроль у 252 пациентов с плохо контролируемым СД2 и умеренным снижением функции почек, только в группе дапаглифлозина происходили низкотравматичные переломы (13 человек, 7,7%, наблюдение в течение 104 недель). У 7 из 13 пациентов с переломами были диабетическая нейропатия и ортостатическая гипотензия. Что касается другого препарата этого класса — канаглифлозина — при метаанализе 8 исследований (средняя продолжительность 68 недель) у пациентов, получавших канаглифлозин, наблюдалось увеличение частоты переломов на 30%. Таким образом, ИНГК2, как и ТЗД, должны применяться с осторожностью у пациентов с исходно высоким риском переломов, однако для изучения их влияния на кость необходимы дальнейшие исследования.

Химиотерапия.

Иммуносупрессивная терапия

Для таких препаратов, как *метотрексат*, *доксорубин* и *цисплатин* на животных моделях были продемонстрированы прямые негативные эффекты на кость, связанные с уменьшением числа предшественников ОБ. У детей химиотерапия может снижать рост костей и конечный рост, и, возможно, МПК, что может приводить к повышенному риску переломов во взрослом возрасте. У женщин до наступления менопаузы отрицательное влияние химиотерапии может быть связано с индуцированной недостаточностью яичников, которая ассоциирована с быстрой потерей костной массы в первые 6–12 месяцев химиотерапии. Однако может существовать и прямой эффект химиотерапии на кость, поскольку у женщин в постменопаузе также наблюдается снижение МПК. Данные у мужчин противоречивы: некоторые исследования демонстрируют снижение МПК в ходе проведения химиотерапии, тогда как в других исследованиях этого отмечено не было. Данные о риске переломов в указанных популяциях пациентов отсутствуют, и протоколы по лечению ОП у таких пациентов не разработаны. Было показано, что внутривенные бисфосфонаты эффективно предотвращают индуцированную химиотерапией потерю костной массы у детей и женщин до наступления менопаузы.

Ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, нилотиниб и дазатиниб, успешно используются в лечении хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей. Эти препараты подавляют пролиферацию ОБ и остеокластогенез *in vitro*. Среди клинических эффектов встречаются изменения фосфорно-кальциевого обмена и развитие мягкого вторичного гиперпаратиреоза. Данных о снижении МПК или о риске переломов при приеме этих препаратов получено не было, поэтому в настоящее время мониторинг состояния костей у взрослых не рекомендуется. Однако некоторые авторы все же рекомендуют периодически контролировать состояние фосфорно-кальциевого обмена. У детей может наблюдаться негативное влияние на рост, однако механизм этого действия неясен.

Ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А и такролимус — используются в качестве иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата и лечения аутоиммунных заболеваний. Циклоспорин А подавляет функцию и ОБ, и ОК в исследованиях *in vitro*. Специфические костные эффекты ингибиторов кальциневрина у человека оценить сложно, поскольку они используются совместно с ГК, которые ассоциированы с потерей костной ткани и повышенным риском переломов. В исследованиях монотерапии циклоспорином А было продемонстрировано его нейтральное или протективное действие на костную ткань. Тем не менее, пациенты, получающие ингибиторы кальциневрина, должны наблюдаться и получать лечение как пациенты, получающие ГК.

Психотропные препараты

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — широко применяемые антидепрессанты, повышающие уровни серотонина вследствие ингибирования его транспортера. Данные о влиянии на кость на животных противоречивы, поскольку различные исследования демонстрировали как снижение, так и увеличение костной массы. Различные исследования у человека также продемонстрировали противоречивые результаты о влиянии СИОЗС на МПК. Обсервационные исследования выявили повышенный риск переломов при приеме СИОЗС (относительный риск 1,7). Поскольку повышенный риск переломов был независим от МПК, было высказано предположение об ассоциации между депрессией как таковой и повышенным риском переломов, или о повышении СИОЗС риска падений. Как и для большинства других групп препаратов, для СИОЗС не существует общепринятых рекомендаций по лечению ОП, хотя в некоторых руководствах СИОЗС рассматривают как причину вторичного ОП. Несмотря на то, что убедительные данные, демонстрирующие негативное влияние СИОЗС на костную массу, отсутствуют, с учетом возможных не прямых эффектов на риск переломов целесообразно у пожилых пациентов (старше 60 лет), длительно получающих СИОЗС, оценивать факторы риска переломов и назначать лечение при высоком риске. У молодых пациентов с исходно низким риском переломов рекомендуется наблюдение и лечение как в общей популяции.

Как и для СИОЗС, доклинические данные о влиянии антипсихотиков на кость противоречивы. Кросс-секционные исследования демонстрируют снижение МПК у пациентов, принимающих антипсихотики, по сравнению с нормативными показателями, однако отмечается значительный разброс показателей. Учитывая, что некоторые антипсихотики приводят к повышению уровня пролактина и, соответственно, гипогонадизму, уровень костного ремоделирования может быть повышен. Риск переломов повышен у лиц, принимающих антипсихотики (ОШ 1,7–2,6). Следует отметить, что исследования между антипсихотиками, повышающими и не повышающими уровень пролактина, не смогли выявить значимых отличий по снижению МПК и риску переломов. Кроме того, оценка эффекта этих препаратов затруднена тем, что у паци-

ентов с шизофренией могут быть другие факторы риска низкой МПК, такие как низкая масса тела, отсутствие физических упражнений, курение, плохое питание. В исследовании Partti K. и коллег было продемонстрировано, что шизофрения была ассоциирована со снижением МПК после коррективки на прием препаратов и других факторов риска ОП. Некоторые авторы предлагают использовать у пациентов с психозами и ОП/остеопенией или значительными факторами риска низкой МПК не повышающие уровень пролактина препараты. Однако с учетом отсутствия достоверных данных о причинно-следственных связях между приемом антипсихотиков и низкой МПК и/или риском переломов, специфический скрининг и лечение, отличное от общей популяции, не рекомендуются.

Противоэпилептические препараты (антиконвульсанты) являются гетерогенной группой препаратов, которые применяются для предотвращения и лечения эпилептических припадков, а также для лечения некоторых психических заболеваний и нейропатической боли. Большинство антиконвульсантов (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и примидон) являются индукторами ферментной системы цитохрома P450 и приводят к повышению катаболизма 25(ОН) витамина D. Это, в свою очередь, приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и вторичному гиперпаратиреозу. Раньше у пациентов, получавших антиконвульсанты, часто выявлялись остеомалация или рахит, обусловленные дефицитом витамина D. В метаанализе обсервационных исследований Shen C. и коллег было продемонстрировано значительное повышение риска переломов среди пациентов, принимающих антиконвульсанты. Однако у таких пациентов могут быть другие факторы риска переломов, не относящиеся к приему препаратов. Таким образом, в отсутствие доказательной базы, рекомендуется наблюдение и лечение как и в общей популяции, с дополнительным обязательным измерением уровня 25(ОН) витамина D.

Другие препараты

Петлевые диуретики действуют на Na/K/2Cl ко-транспортёр в толстой части восходящего колена петли Генле и подавляют реабсорбцию натрия и хлорида. Также петлевые диуретики увеличивают экскрецию кальция с мочой, что приводит к компенсаторному повышению уровня паратгормона (ПТГ) для предотвращения гипокальциемии. В некоторых исследованиях было продемонстрировано повышение маркеров костного обмена и ПТГ у пациентов, принимающих петлевые диуретики. Данные о влиянии петлевых диуретиков на кость в обсервационных исследованиях противоречивы. В рандомизированном контролируемом исследовании Rejnmark L. и коллег, длившемся один год, было выявлено снижение МПК в бедре (-2%) у женщин в постменопаузе при сравнении петлевых диуретиков и плацебо. У мужчин, применявших петлевые диуретики, отмечалось большее снижение МПК в общем показателе бедра (ежегодно -0,78% по сравнению с -0,33% у не использовавших) в исследовании Lim L.S. и коллег. Данные о риске переломов в большинстве исследований отсутствуют, кроме од-

ного исследования случай-контроль Lim L.S. и коллег у пожилых пациентов, принимавших фуросемид, в котором было показано, что скорректированный риск при настоящем использовании фуросемида составляет 3,9 (ДИ 1,5–10,4). В целом, несмотря на данные об увеличении костного обмена и небольшого снижения МПК при приеме петлевых диуретиков, данных о риске переломов недостаточно, поэтому рекомендации по дополнительному скринингу и лечению не разработаны.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) подавляют выработку соляной кислоты, в связи с чем были предложены несколько механизмов, посредством которых они могут влиять на состояние костей, включая нарушение всасывания кальция в кишечнике, прямое ингибирующее действие на остеокласты (ОК) и стимулирующее влияние на околощитовидные железы. ИПП подавляли функцию как ОБ, так и ОК в исследованиях *in vitro*. Данные по применению ИПП у человека неоднозначны. В некоторых исследованиях у женщин в постменопаузе было продемонстрировано снижение абсорбции кальция в кишечнике, тогда как в других исследованиях это подтверждено не было. Данные о влиянии на МПК также варьируют, однако в большинстве обсервационных исследований не было выявлено ассоциации приема ИПП со снижением МПК. Данные о риске переломов получены только из обсервационных исследований, и в целом продемонстрировано увеличение риска перелома бедра (ОШ 1,4) и позвонков (ОШ 1,6), хотя эта ассоциация может быть объяснена наличием традиционных факторов риска переломов у использующих ИПП. В целом, несмотря на то, что ИПП не снижают МПК, они могут увеличивать риск переломов, поэтому в указанной группе пациентов необходима оценка факторов риска и проведение лечения, как и в общей популяции.

Доклинические исследования **антиретровирусной терапии** выявили повышение функции ОК и подавление функции ОБ. В клинических исследованиях была выявлена повышенная частота низкой МПК среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, что может быть обусловлено низкой массой тела, а не заболеванием как таковым. Назначение антиретровирусной терапии приводит к повышению маркеров костного обмена и усиленной потере МПК в первые 2 года лечения (тенофовир), а в дальнейшем наблюдается стабилизация МПК. Данные о повышении риска переломов на фоне антиретровирусной терапии отсутствуют. Таким образом, в настоящее время представляется целесообразным, что у молодых пациентов дополнительного обследования скелета и лечения не требуется, а лицам пожилого возраста рекомендуется обследование и лечение как в общей популяции.

К немедикаментозным ятрогенным факторам поражения скелета относятся шунтирующие бариатрические операции (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование (БПШ)). В целом у больных ожирением в 60–90% случаев отмечается дефицит витамина D, а частота вторичного гиперпаратиреоза достигает 25–50%, и эти состояния могут усугубиться после проведения БПШ. По данным

Таблица 2

Обобщение рекомендаций по ведению и лечению ятрогенных поражений скелета

Препараты	Данные о риске переломов	Наблюдение и лечение
Ингибиторы тирозинкиназы Ингибиторы кальциневрина Петлевые диуретики	Нет побочного действия на костную ткань или противоречивые данные	Так же, как и в общей популяции
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Антипсихотики Противоэпилептические препараты Ингибиторы протонной помпы	Увеличение риска переломов, однако, вероятно, риск обусловлен внескостными эффектами препаратов или проявлениями основного заболевания	Оценка других факторов риска переломов и проведение их коррекции
Медروксипрогестерона ацетат депо Химиотерапия Антиретровирусная терапия	Данные об увеличении потери костной плотности и/или риска переломов, однако в популяции исходно низкого риска переломов	Оценка риска переломов, но специальное лечение требуется редко
Ингибиторы ароматазы Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона Тиазолидиндионы	Увеличение потери костной плотности и/или риска переломов. Данные группы препаратов чаще назначаются в группах с повышенным риском переломов	Оценка риска переломов. Пациенты с высоким риском должны быть переведены на альтернативные препараты и/или получать специальное лечение остеопороза

отечественного исследования, дефицит витамина D менее 9 нг/мл составил 50% в группе пациентов с морбидным ожирением, 52% в группе пациентов, перенесших БПШ, и 9% в группе контроля. Повышенный уровень ПТГ отмечался у 18% пациентов с морбидным ожирением, 52% пациентов, перенесших БПШ, и не был выявлен ни у одного человека в контрольной группе. Кроме того, в группе пациентов с морбидным ожирением уровень МПК в проксимальном отделе бедренной кости был достоверно выше, чем у пациентов, перенесших БПШ ($p < 0,05$). В целом и морбидное ожирение, и БПШ являются факторами, влияющими на костный метаболизм и требующими оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена и МПК для своевременной профилактики и лечения их нарушений.

Заключение

Перечень препаратов, оказывающих неблагоприятное воздействие на кость, постоянно увеличивается. ГК, например, относятся к препаратам, неблагоприятный эффект которых на костный обмен и риск переломов известен, и разработаны общепринятые рекомендации по их профилактике и лечению. Для некоторых препаратов (ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы кальциневрина и петлевые диуретики) существующие на сегодняшний день данные о влиянии на кость противоречивы, и пациентов, получающих эти препараты, необходимо наблюдать, используя рекомендации для общей популяции (табл. 2). Другие препараты (СИОЗС, антипсихотики, антиконвульсанты и ИПП) в целом мало влияют на костный ме-

таболизм и МПК, но увеличивают риск переломов. Однако последнее утверждение основывается только на данных обсервационных исследований, и риск переломов сам по себе может быть обусловлен внескелетными эффектами препаратов или влиянием самого заболевания. У таких пациентов необходима оценка всех факторов риска и меры, направленные на модификацию этих факторов. Для следующей группы препаратов (МПА, химиотерапия, антиретровирусная терапия) существуют данные о повышенной потере костной массы и/или риске переломов, но в целом, популяция, получающая эти препараты, имеет исходно низкий риск переломов. У таких пациентов необходимо проводить оценку факторов риска переломов, но назначение специфического лечения требуется крайне редко. В последней группе препаратов (ИА, аГн-РГ и ТЗД) существуют данные о повышенной потере костной ткани и/или переломах. Поскольку большинство пациентов, получающих эти препараты, исходно находятся в группе высокого риска переломов, им необходимо проведение оценки факторов риска, и в случае высокого риска необходим выбор альтернативного лечения, или, если необходимо, назначение специфического лечения ОП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература | References

- O'Sullivan S, Grey A. Adverse skeletal effects of drugs – beyond Glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):12-22. doi: 10.1111/cen.12549.
- Compston J. Skeletal effects of drugs. In: Rosen C.J. editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2013. P. 520–526. doi:10.1002/9781118453926.ch64.
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». – Ярославль: ИПК «Литера». – 2013. – 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe». – Yaroslavl: IPK «Litera»; 2013 (In Russ).]
- Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 3-10. [Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, et al. Narusheniya metabolizma vitamina D pri ozhireni. *Obesity and metabolism*. 2011;(2):3-10 (In Russ)] doi:10.14341/2071-8713-4946
- Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154-164. doi: 10.1056/NEJMoA041943.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of Anastrozole on Bone Mineral Density: 5-Year Results From the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial 18233230. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1051-1057. doi: 10.1200/jco.2007.11.0726.
- Kim MK, Yun K-J, Kim M-H, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone*. 2015;71:101-105. doi: 10.1016/j.bone.2014.10.009.

DOI: 10.14341/OMET2016241-47

8. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin Suppression Increases the Risk of Osteoporosis Without Decreasing Recurrence in ATA Low- and Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(3):300-307. doi: 10.1089/thy.2014.0287.
9. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(11):990-999. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x.
10. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016;82:93-100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026.
11. Partti K, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Skeletal Status in Psychotic Disorders: A Population-Based Study. *Psychosom Med*. 2010;72(9):933-940. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f7abd3.
12. Shen C, Chen F, Zhang Y, et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014;64:246-253. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.018.
13. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Loop Diuretics Increase Bone Turnover and Decrease BMD in Osteopenic Postmenopausal Women: Results From a Randomized Controlled Study With Bumetanide. *J Bone Miner Res*. 2005;21(1):163-170. doi: 10.1359/jbmr.051003.
14. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al. Loop Diuretic Use and Rates of Hip Bone Loss and Risk of Falls and Fractures in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):855-862. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02195.x.
15. Lim LS. Loop Diuretic Use and Increased Rates of Hip Bone Loss in Older Men_{title>The Osteoporotic Fractures in Men Study}. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):735. doi: 10.1001/archinte.168.7.735.

Информация об авторах [Authors Info]

Мамедова Елизавета Октаевна — аспирант [Elizaveta O. Mamedova, postgraduate student] Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 3904-6017. E-mail: lilybet@mail.ru.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, акад. РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 8615-0038.

Цитировать:

Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №2. — С. 41-47. doi: 10.14341/OMET2016241-47

To cite this article:

Melnichenko GA, Mamedova EO. Iatrogenic lesions of the skeleton *Obesity and metabolism*. 2016;13(2): 41-47. doi: 10.14341/OMET2016241-47
