

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИТРОМБИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© Смушева О.Н.¹, Волкорезов И.А.², Ноговицына А.С.²

¹ОГУ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», г. Липецк

²ГУЗ «Липецкая городская поликлиника № 7», г. Липецк

В настоящее время анти тромбические препараты доказали свою эффективность для профилактики тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В соответствии с современными рекомендациями они необходимы пациентам, перенесшим острый коронарный синдром, некардиоэмболические ишемические церебральные события, больным с фибрилляцией предсердий (ФП) и др. (Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал, №6, 2018). В связи с ростом потребления анти тромбических препаратов актуальным является изучение их безопасности, в том числе влияние их на костную ткань.

Цель: Изучить развитие лекарственно-индуцированного остеопороза при длительном применении анти тромбических препаратов.

Материалы и методы: Проведен обзор литературы с данными клинических исследований и метаанализов по влиянию различных анти тромбических препаратов на вероятность развития остеопороза в базе данных медицинских публикаций PubMed.

Результаты и обсуждения:

В исследованиях было показано, что риск развития лекарственно-индуцированного остеопороза выше у пациентов, получающих длительный пероральный прием антагонистов витамина К (варфарина) или длительное парентеральное применение нефракционированного гепарина (НФГ) (Dadwal G1, Schulte-Huxel T2, Kolb G3. Effect of antithrombotic drugs on bone health. Z Gerontol Geriatr. 2019 Aug 14). В исследовании случай-контроль изучался риск развития остеопороза у пациентов, получающих и не получающих варфарин. В результате было показано, что при длительном применении варфарина, в два раза чаще выявляется высокий риск остеопороза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, показатель минеральной плотности кости (МПК) имеет отрицательную корреляцию с возрастом, но имеет положительную корреляцию с индексом массы тела (Abdulameer AH1, Sulaiman SABS2, Kader MBSA3. An Assessment of Osteoporotic Conditions among Users and Non-Users of Warfarin: A Case-Control Study. J Clin Diagn Res. 2017 Mar;11(3): OC21-OC24.)

Нефракционированный гепарин (НФГ) также связан с лекарственно-индуцированным остеопорозом. Это осложнение обычно наблюдается при длительной терапии высокими дозами. В исследовании было показано, что потеря костной массы происходит после шести месяцев терапии гепарином с ежедневными дозами более 15000 единиц (Hansen LB, Vondracek SF. Prevention and treatment of nonpostmenopausal osteoporosis. Am J Health-Syst Pharm. 2004;61: 2537-56.)

Для вторичной профилактики инсульта широко используется клопидогрел. Влияние его на костную ткань при длительном применении было изучено в когортном исследовании в Дании (Niklas R. Jørgensen, Peter Schwarz et al, P2Y12 Receptor Antagonist, Clopidogrel, Does Not Contribute to Risk of Osteoporotic Fractures in Stroke Patients Front Pharmacol. 2017; 8: 82). В исследование были включены пациенты, которым в 1996–2008 годах был назначен клопидогрел (n = 77 503). Контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу (n = 232 510), была случайным образом выбрана из общей популяции. Конечными точками исследования являлись возникновение инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) и перелома. По результатам исследования ишемический инсульт увеличил риск перелома на 50%, а геморрагический инсульт и транзиторная ишемическая атака повысили риск на 30%. Использование клопидогрела не было связано с повышенным риском переломов у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА. Напротив, лечение клопидогрелом было связано с уменьшением риска перелома на 10–35%.

В настоящее время для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП рекомендованы новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые имеют ряд преимуществ перед традиционной терапией варфарином. Актуальными являются исследование безопасности данной группы препаратов, в том числе их влияние на развитие остеопороза. По результатам метаанализа, в который были включены 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 89 549 пациентов с ФП, среди которых 44 816 (50%) получали НОАК и 44 733 (50%) - варфарин. В целом, у 1139 (1,3%) пациентов, включая 515 получающих НОАК (1,1%) и 624 - варфарин (1,4%), развился перелом. Риск перелома был значительно ниже в группе НОАК по сравнению с варфарином (ОР: 0,82, 95% ДИ: 0,73–0,93, P = 0,001), с NNT 333 (Gu ZC1, Zhou LY2 et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin at Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2018 Apr 10;9:348).

В другом крупном клиническом исследовании сравнивали риск развития переломов у пациентов с ФП, получающих НОАК – дабигатран и варфарин. В исследование было включено 51496 пациентов с ФП, 8152 из которых впервые принимали дабигатран (n = 3268) и варфарин (n = 4884), группы были сопоставимы по полу и возрасту (50% женщин;



средний возраст - 74 года). Остеопоротический перелом развился у 104 (1,3%) пациентов во время наблюдения (у 32 при приеме дабигатрана (1,0%); у 72 - варфарина (1,5%). Результаты регрессионного анализа Пуассона показали, что применение дабигатрана было связано со значительно более низким риском остеопоротического перелома по сравнению с варфарином (0,7 против 1,1 на 100 человеко-лет) (Lau WC1, Chan EW1 et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA. 2017 Mar 21;317(11):1151-1158).

Выводы: Обзор литературы с данными клинических исследований и метаанализов по влиянию различных антитромботических препаратов на вероятность развития остеопороза показал, что длительное применение антитромботических препаратов может негативно сказаться на костной ткани. Применение НОАК у пациентов с ФП было связано с более низким риском переломов по сравнению с варфарином, в связи с чем перед назначением антикоагулянтов необходимо оценить риск развития переломов и для пациентов с высоким риском перелома или предположительно длительным лечением необходимо отдать предпочтение назначению НОАК. Клопидогрел не повышает риск развития переломов, а в некоторых случаях даже снижает его.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение безопасности антитромботических препаратов в части их влияния на костную ткань и риск развития переломов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Лекарственный остеопороз; антитромботическая терапия; риск переломов.

DRUG-INDUCED OSTEOPOROSIS WITH LONG-TERM USE OF ANTITHROMBOTIC DRUGS

© Smuseva O.N.¹, Volkorezov I.A.², Nogovitsyna A.S.²

¹ Center for quality control and certification of medicines, Lipetsk

² Lipetsk city polyclinic No. 7, Lipetsk

KEYWORDS: Drug-induced osteoporosis; antithrombotic therapy; fracture risk.