



Остеопороз и анти тромботическая терапия

Браилова Н. В.¹, Дудинская Е. Н.¹, Кузнецова В. А.², Ткачева О. Н.¹

Антикоагулянтные и анти тромботические препараты применяются для профилактики инсульта, тромбоэмболических осложнений. Недостаточно данных о влиянии на костную ткань этих препаратов, а имеющиеся данные неоднозначны, что повышает настороженность при применении их у лиц с риском развития остеопороза. В статье приводятся данные по действию антикоагулянтных и анти тромботических препаратов на метаболизм кости, минеральную плотность костной ткани и риск переломов. Данные литературы свидетельствуют об отрицательном эффекте гепарина на костную ткань, заключающемся в увеличении риска переломов. Низкомолекулярные гепарины более нейтральны в отношении действия на костную ткань в сравнении с гепарином. Известно, что антагонисты витамина К существенно влияют на метаболизм костной ткани и маркеры костеобразования, однако данные о влиянии на минеральную плотность кости и риск переломов противоречивы. Относительно безопасны в отношении костной ткани новые прямые оральные антикоагулянты. Данные о влиянии анти тромботических препаратов на кость неоднозначны.

Ключевые слова: остеопороз, переломы, гепарин, низкомолекулярные гепарины, варфарин, оральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Браилова Н. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП, ORCID: 0000-0002-1216-0787, Дудинская Е. Н. — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Кузнецова В. А. — студент, ORCID: 0000-0003-0816-4870, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
n.kokshagina@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозные тромбозы, ДИ — доверительный интервал, МПК — минеральная плотность кости, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, Gla-Ос — карбоксилированный остеокальцин, Glu-Ос — гамма-карбоксилированная форма остеокальцина.

Рукопись получена 03.11.2020

Рецензия получена 17.11.2020

Принята к публикации 19.11.2020



Для цитирования: Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Кузнецова В. А., Ткачева О. Н. Остеопороз и анти тромботическая терапия. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4173. doi:10.15829/1560-4071-2021-4173

Osteoporosis and antithrombotic therapy

Brailova N. V.¹, Dudinskaya E. N.¹, Kuznetsova V. A.², Tkacheva O. N.¹

Anticoagulant and antiplatelet agents are used to prevent stroke and thromboembolic events. There is insufficient data on the effect of these drugs on bone tissue. In addition, the available data are ambiguous, which increases suspicion when used in individuals at high risk of osteoporosis. The article provides data on the effect of anticoagulant and antiplatelet agents on bone metabolism, bone mineral density and the fracture risk. Literature data indicate a negative effect of heparin on bone tissue, which is increase the risk of fractures. Low molecular weight heparins has lower effect on bone tissue than heparin. It is known that vitamin K antagonists significantly affect bone metabolism and markers of bone formation, however, data on the effect on bone mineral density and the risk of fractures are contradictory. Direct oral anticoagulants are relatively safe in relation to bone tissue. Data on the effects of antiplatelet drugs on bone are ambiguous.

Keywords: osteoporosis, fractures, heparin, low molecular weight heparins, warfarin, oral anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Brailova N. V.* ORCID: 0000-0002-1216-0787, Dudinskaya E. N. ORCID: 0000-0001-7891-6850, Kuznetsova V. A. ORCID: 0000-0003-0816-4870, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Corresponding author:
n.kokshagina@mail.ru

Received: 03.11.2020 **Revision Received:** 17.11.2020 **Accepted:** 19.11.2020

For citation: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Kuznetsova V. A., Tkacheva O. N. Osteoporosis and antithrombotic therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4173. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4173

Тромботические и тромбоэмболические осложнения многих заболеваний представляют серьезную проблему из-за частоты возникновения, тяжести клинического течения, высокой вероятности инвалидизации. Выбор лекарственных препаратов для лечения и профилактики тромбозов и тромбоэмбо-

лий должен исходить из понимания патофизиологических механизмов. Можно выделить несколько групп антикоагулянтов: гепарины, низкомолекулярные гепарины (НМГ) и близкий им по активности фондапаринукс, селективно ингибирующий фактор Ха; новые пероральные антикоагулянты (НОАК),

являющиеся ингибиторами прямого действия факторов свёртывания крови, и антагонисты витамина К (АВК), являющиеся препаратами непрямого действия, подавляющие синтез протромбина в печени [1]. К антитромбоцитарным препаратам относятся препараты, блокирующие P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов (тиенопиридины), GP IIb/IIIa рецепторы (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) и PAR-рецепторы (аспирин).

С XXв основным препаратом для профилактики тромбоэмболии легочной артерии и венозных тромбоэмболий (ВТЭ) являлся гепарин. Он связывается с антитромбином, ингибируя активированные факторы свертывания крови II, IX, X, XI, XII. Гепарин обладает непродолжительной антикоагулянтной активностью и низкой биодоступностью, особенно при небольшой дозировке [2]. НМГ, образующиеся в результате деполимеризации гепарина и имеющие молекулярную массу в 3 раза меньше — 5000 дальтон, начали использовать в качестве антикоагулянтных препаратов 10 лет назад. НМГ обладают более высоким сродством к антитромбину, в результате чего их терапевтическая активность выше. Преимуществом данных препаратов является более низкий риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, НМГ можно применять в качестве терапии и профилактики ВТЭ у беременных женщин [3, 4]. В отличие от гепарина, НМГ не нуждаются в контроле показателей коагулограммы. Все эти характеристики делают их более удобными и управляемыми, чем гепарин при лечении ВТЭ.

С тех пор как были продемонстрированы данные исследования Brandajes DP в 1990-х годах, АВК стали играть основную роль в профилактике и лечении ВТЭ. АВК вмешиваются в циклические превращения витамина К — окисление его гидрохиноновой (активной) формы в эпоксидную (неактивную) с последующим ферментативным восстановлением ее обратно в гидрохиноновую. Окислительный этап сопряжен с N-карбоксилированием глутаминовых остатков факторов свертывания II (тромбина), VII, IX, X, необходимым для проявления их коагулянтных свойств, и карбоксилированием регуляторных белков C и S, без которого невозможно проявление их антикоагулянтной активности [5]. Таким образом, лечение АВК приводит к синтезу в печени частично карбоксилированных и декарбоксилированных белков с пониженной коагулянтной активностью. Наиболее широко используемыми препаратами из группы АВК являются варфарин и аценокумарол. У АВК есть серьезный побочный эффект — кровотечение, что требует тщательного мониторинга коагулограммы (международного нормализованного отношения) у пациентов, которым назначены данные препараты. Риск кровотечения является одним из наиболее важных ограничений при длительном лечении АВК [6].

В последние годы четыре новых препарата из группы НОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, были одобрены для использования в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении ВТЭ [7]. НОАК селективно ингибируют IIa фактор свертывания — тромбин (дабигатран) или активированный фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Преимущества НОАК заключаются в меньшем количестве побочных эффектов, в частности, кровотечений, удобстве использования, незначительном взаимодействии лекарственного средства с пищей, широком терапевтическом окне и отсутствии необходимости постоянного лабораторного мониторинга [8].

Цель обзора: оценка воздействия различных групп антитромботических препаратов (нефракционированного гепарина (НФГ), НМГ, АВК, НОАК, антагониста P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) на метаболизм кости, минеральную плотность, риск переломов.

Влияние НФГ и НМГ на метаболизм костной ткани

Использование гепаринов в настоящее время широко распространено. НФГ является эффективным антикоагулянтом, который используется главным образом для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений и в качестве антикоагулянта для экстракорпорального кровообращения и диализа. НФГ имеет ряд ограничений и потенциальных осложнений, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению, кожные реакции и остеопороз при длительном использовании [9].

Данные о влиянии гепарина на остеогенез противоречивы. Механизм возникновения остеопороза при приеме гепарина изучен недостаточно. Muir JM, et al. (1996) изучали влияние гепарина на кости крыс гистоморфометрическим и биохимическим методами. Гистоморфометрический анализ показал, что НФГ и НМГ вызывали дозозависимое уменьшение объема губчатой кости, при этом эффект НФГ был значительно выше. Было обнаружено, что НФГ увеличивает резорбцию костной ткани за счет увеличения поверхности остеокластов. Эти результаты были подтверждены анализом биохимических маркеров костного обмена. Лечение НФГ и НМГ приводит к дозозависимому снижению маркера костеобразования — сывороточной щелочной фосфатазы, НФГ также вызывают временное увеличение маркера костной резорбции — пиридинолиновой кросс-сшивки коллагена I типа в моче [10]. В 1995г Shaughnessy SG, et al. провели исследование на крысах с изменением содержания кальция в костях, которое показало, что НМГ в терапевтических концентрациях не стимулировали активность остеокластов. Они пришли к выводу, что доза НМГ должна быть в 50 раз выше дозы НФГ для развития остеопороза [11]. Bhandari M, et al. также подтвердили *in vitro* в 1998г, что НМГ оказывают

дозозависимое снижение дифференцировки и пролиферации именно остеобластов со снижением соответственно уровня остеокальцина и щелочной фосфатазы. Было установлено, что фрагменты гепарина со средней молекулярной массой менее 3000 дальтон не влияют ни на дифференцировку остеобластов, ни на минерализацию костей. Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что эффекты гепарина и его производных на остеобласты зависят от молекулярной массы.

Установлено, гепарин специфически связывается с остеопротегерином и предотвращает его взаимодействие с RANKL на остеобластной мембране, что способствует взаимодействию и активации RANK-RANKL остеокластов. НМГ имеют молекулярную массу 4000-6000 дальтон и в меньшей степени вызывают развитие остеопороза, чем НФГ, имеющие молекулярную массу 7000-25000 дальтон, что позволяет предположить, что НФГ оказывают более выраженное действие на ингибирование остеопротегерина и его связь с RANKL, чем НМГ, благодаря своему размеру [12].

Влияние НФГ и НМГ на минеральную плотность кости (МПК)

Влияние НФГ на состояние костей было хорошо изучено у беременных. В трех клинических исследованиях с участием беременных женщин, применявших НФГ >6 мес., обнаружили значительное снижение МПК [13]. В частности, в исследовании Barbour LA, et al. (1994) у 36% беременных отмечалось снижение МПК в проксимальной части бедренной кости $\geq 10\%$ от исходного уровня в сравнении, и эта тенденция сохранилась через 6 мес. после родов; в исследовании Douketi JD, et al. (1996) снижение МПК подтверждено на 7% у беременных при длительном лечении гепарином. Эффекты, оказываемые НМГ на плотность костной ткани, менее изучены и более противоречивы. В ряде работ было обнаружено менее значимое снижение МПК при использовании НМГ [14], но не во всех исследованиях [13].

По данным некоторых клинических исследований возникновение остеопороза связано с существовавшими у пациента ранее неблагоприятными факторами: длительная иммобилизация, кормление грудью и/или беременность. Tsvetov G, et al. (2014) предположили, что снижение МПК, вызванное профилактическим использованием НФГ и НМГ, было сходным с потерей костной массы при физиологической беременности [15]. Напротив, в исследовании Wawrzynska L, et al. (2003) сравнивали эффекты НМГ — надропарина и эноксапарина, с аценокумаролом, и снижение МПК наблюдалось во всех трех группах, однако более заметным снижение было в группе пациентов, получавших эноксапарин в течение более одного года, чем в группах, получавших

надропарин и аценокумарол [16]. Таким образом, можно предположить, что НМГ оказывают менее выраженное действие на МПК, однако при длительном использовании не исключен риск возникновения остеопороза [16].

Влияние НМГ и НФГ при длительном использовании на МПК неясно. Были выявлены в целом незначительные изменения средней МПК, и более значимыми изменения были у пациентов, использовавших НФГ, в сравнении с пациентами, применявшими НМГ [2]. В ряде исследований установлено отсутствие потери костной массы при применении отдельных НМГ [16], в то время как в других когортных исследованиях показано значительное снижение МПК при длительном лечении НМГ [17]. Таким образом, однозначных данных в этом вопросе нет.

Влияние НФГ и НМГ на переломы

Факт того, что прием гепарина является одним из факторов риска переломов, остается весьма спорным. В нескольких исследованиях был рассчитан риск переломов, вызванных длительным лечением гепарином. В исследовании Pettila V, et al. в 1999г установлено, что частота переломов позвоночника у беременных, получавших длительную терапию НФГ, составила 3,6%, а при лечении НМГ — переломов не было. В исследовании Dahlman TC (1993) частота переломов при лечении НФГ составила только 2,2% и носила обратимый характер после отмены препарата, в то время как в исследовании Monreal M, et al. (1994) в группе пациентов, получавших длительно НФГ, частота переломов позвонков составила 15%, а получавших длительно НМГ — 2,5%. Эти исследования подтверждают значимую отрицательную роль НФГ в изменениях костного метаболизма и меньший риск переломов у пациентов при длительном лечении НМГ [13].

Метаанализ, проведенный Gajic-Veljanoski O, et al. (2016), оценил влияние терапии НМГ длительностью не менее 3 мес. на возникновение переломов и изменение МПК. По данным метаанализа прием НМГ в течение 3-6 мес. не увеличивает риск переломов, но более длительная терапия до 24 мес. может неблагоприятно повлиять на МПК [18].

Непрямые пероральные антикоагулянты

Дефицит витамина К или приём препаратов АВК, которыми являются пероральные антикоагулянты непрямого действия, может привести не только к снижению свертываемости крови, но и к остеопорозу, о чем свидетельствуют различные исследования, в которых были обнаружены витамин К-зависимые белки (матричный белок Gla, периостин, белок S, остеокальцин или белок Gla кости), играющие важную роль в костеобразовании [19, 20]. Прием непрямых пероральных антикоагулянтов свя-

зан с повышенным риском остеопороза при длительном использовании.

Влияние АВК на костный метаболизм

Препараты АВК оказывают свое антикоагулянтное действие, ингибируя витамин К эпоксидредуктазу. Они модулируют диапазон карбоксилирования остатка глутаминовой кислоты не только в факторах свертывания крови II, VII, IX и X, но и в остеокальцине, костно-специфическом белке. Остеокальцин синтезируется и далее гамма-карбоксилируется витамином К-зависимой гамма-глутамилкарбоксилазой, локализованной в остеобластах. Gla-Ос связывается с кристаллами гидроксиапатита и накапливается в костном матриксе, тогда как не полностью Glu-Ос имеет низкое сродство к костному матриксу и выделяется в кровь, действуя на β -клетки поджелудочной железы, усиливая секрецию инсулина, снижая инсулинорезистентность, и, таким образом, влияя на метаболизм глюкозы. В то же время, после связывания со своим рецептором в остеобластах, инсулин способствует образованию декарбоксилированного остеокальцина [19-22].

Влияние АВК на МПК

Связь приема непрямых пероральных антикоагулянтов с МПК остаётся спорной и не до конца раскрыт патогенез. В исследовании Нао G, et al. (2017) было выявлено, что более высокое потребление витамина К с пищей может умеренно снизить МПК и риск переломов [23]. Напротив, в исследовании Rejnmark P, et al. (2006) с участием женщин перименопаузального возраста не было обнаружено никакой связи между потреблением витамина К1 и МПК в шейке бедра или поясничном отделе позвоночника [24]. Предполагается, что такие различия результатов могут основываться на различном дизайне исследований, а также на огромной значимости изменения питания в течение жизни и его влияния на МПК. В частности, ограничения в питании, применяемые у пациентов, принимающих АВК, также могут способствовать негативным изменениям в костной ткани. По данным Ryan-Harshman M и Aldoori W (2004) поступление <100 мкг витамина К в день связано с относительным риском снижения МПК.

В исследовании Aygeri M, et al. (2008) по оценке маркеров костного обмена и МПК у 23 детей, принимающих препарат АВК, по сравнению с 25 детьми группы контроля были выявлены более высокие уровни маркеров костной резорбции, Glu-Ос, паратгормона и более низкие уровни маркеров костеобразования и 25-ОН витамина D. При этом у 52% пациентов диагностирована остеопения и было статистически установлено, что длительная терапия АВК являлась независимым предиктором негативных изменений в уровне маркеров костного обмена [1].

В другом исследовании “случай-контроль” наблюдали 70 пациентов с ревматическим пороком сердца, подвергшихся механической замене клапана и долгосрочной терапии варфарином, в сравнении с 103 пациентами, случайно отобранными в контрольную группу, был продемонстрирован отрицательный эффект препаратов АВК на МПК с заметным снижением в поясничном отделе позвоночника [1].

Влияние АВК на переломы

Ещё в 1999г было показано, что низкая концентрация витамина К1 в сыворотке крови ассоциировалась с увеличением риска переломов. Так, в 10-летнем наблюдении с участием 72327 женщин в возрасте 38-74 лет была обнаружена обратная связь между содержанием витамина К в рационе и риском перелома бедренной кости. Пациенты с потреблением витамина К1 >109 мкг/день имели значительно более низкий относительный риск перелома бедра с поправкой на возраст, чем женщины с более низким потреблением (95% доверительный интервал (ДИ): 0,53-0,93). Несмотря на то, что при увеличении в рационе продуктов, содержащих витамин К, риск переломов не снижался, был отмечен “порог”, ниже которого риск переломов резко увеличивался [18, 20]. Однако проведённый в 2017г метаанализ с включением 81 тыс. участников, 4 когортных исследований и 1 исследования “случай-контроль” показал обратную связь между потреблением витамина К1 с пищей и риском переломов, не обнаружив “порогового эффекта”. У обследуемых, потребляющих с пищей значительное количество витамина К1, было продемонстрировано снижение риска переломов на 22% (95% ДИ: 0,56-0,99), однако данная связь была выявлена в исследованиях продолжительностью 10 и более лет [23].

В более краткосрочных исследованиях связи приема АВК с развитием переломов выявлено не было. Так, Jamal SA, et al. (1998) в проспективном исследовании в течение 3,5 лет оценивали риск переломов у 6201 женщины в постменопаузе и установили, что у тех пациентов, которые принимали варфарин, и тех, кто не принимал данный класс препаратов, были одинаковые показатели потери костной массы (1,1% и 0,8%; $p=0,18$) и одинаковое число переломов (95% ДИ 0,60-1,71) [25].

В другом ретроспективном когортном исследовании приняли участие 4461 пациентов, в течение более года принимающих варфарин. В результате авторы наблюдали значительную связь между остеопоротическим переломом и использованием варфарина у мужчин (95% ДИ 1,26-2,10), но не у женщин (95% ДИ 0,88-1,26). Более того, у пациентов обоих полов, которым назначали варфарин менее 1 года, риск остеопоротического перелома не был значительно увеличен (отношение шансов 1,03) [26].

Таким образом, между использованием АВК и переломами нет четкой и сильной связи. В некоторых исследованиях рассматриваются только клинические переломы, однако переломы позвонков могут протекать без какой-либо клинической симптоматики, что затрудняет постановку диагноза и снижает достоверность результатов исследований. Кроме того, во многих исследованиях не оценивалась приверженность АВК и уровень международного нормализованного отношения. Также не исключено наличие других факторов риска переломов, и проведение денситометрии до начала приёма варфарина могло бы увеличить достоверность результатов по влиянию препаратов АВК на кость [27, 28].

Несмотря на противоречивость данных по поводу влияния АВК на МПК и переломы, длительное лечение препаратами этого класса приводит к снижению МПК и как результат к переломам. Тем не менее, не изучена критическая продолжительность воздействия АВК, которая может привести к увеличению риска переломов, т.к. исследования не оценивали долгосрочное воздействие АВК [29]. Таким образом, витамин К должен присутствовать в рационе у пациентов, принимающих АВК, и для профилактики остеопороза у данных пациентов необходимо адекватное поступление белка, кальция и витамина D.

Пероральные антикоагулянты прямого действия

Недостаточно изучено влияние НОАК на состояние костного обмена. Многие исследователи приходят к заключению, что использование НОАК оказывает слабое влияние на любые изменения костного метаболизма [28, 30–34]. В настоящее время не получено значительных клинических данных по уменьшению костной массы или развитию вторичных остеопоротических переломов при применении НОАК. В сравнении с АВК НОАК демонстрируют меньший риск развития остеопороза и переломов [35, 36].

Влияние НОАК на костный метаболизм и переломы

Gigi R, et al. (2011) исследовали влияние препаратов НОАК на костный обмен, используя модель культуры клеток *in vitro* из линии женских остеобластных клеток SaOS-2 (“остеогенная саркома”) [37]. Клетки обрабатывали различными концентрациями ривароксабана и анализировали на активность синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и специфическую активность креатинкиназы и щелочной фосфатазы. Исследование продолжали в течение 21 дня для анализа минерализации. Ривароксабан ингибировал дозозависимо до 60% синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты клетками. Креатинкиназа-специфическая активность ингибировалась в зависимости от дозы в аналогичной степени, тогда как активность щелочной фосфатазы

ингибировалась до 30%. Остеобластическая минерализация не была затронута, что указывает на то, что ривароксабан ингибирует первую стадию формирования кости, но не оказывает влияния на более поздних стадиях (минерализация кости), таким образом вызывая временное ингибирование формирования кости. При исследовании влияния ривароксабана на реакцию клеточной линии SaOS-2 на гормоны, модулирующие остеобласт, установлено, что ривароксабан может оказывать не только ингибирующее действие на ранних стадиях формирования кости, но и стимулирующее действие гормонов, модулирующих кость, однако механизмы этого действия пока неясны [30].

Morishima Y, et al. (2013) определили влияние варфарина и эдоксабана на сывороточную концентрацию общего Gla-Ос и недостаточно Glu-Ос у крыс. Животным давали варфарин или эдоксабан, и спустя 24 ч получили образцы сыворотки и плазмы для измерения остеокальцина и протромбинового времени. Варфарин в дозе 1 мг/кг заметно повышал уровни Glu-Ос в сыворотке и немного увеличивал уровни общего остеокальцина по сравнению с контрольными крысами. Сыворотка Gla-Ос значительно снизилась после приема варфарина. Эдоксабан в дозе 1 мг/кг (антитромботическая доза) и 54 мг/кг (доза, которая продлевала РТ в 2,25 раза) не оказывал влияния на уровни общего остеокальцина, Glu-Ос и Gla-Ос. Это исследование показывает, что у крыс, в отличие от варфарина, эдоксабан даже в дозах, превышающих дозы, необходимые для его антитромботической активности, не влияет на выработку Gla-Ос и, следовательно, может иметь меньший риск неблагоприятного воздействия на здоровье костей [31].

В то же время лечение ривароксабаном может негативно повлиять на кости через снижение функции остеобластов. Это снижение было связано с уменьшением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты костного маркера остеокальцина, фактора транскрипции Runx2 и остеогенного фактора BMP-2 [38].

В исследовании Namba S, et al. (2017) с участием 21 пациента с персистирующей или хронической фибрилляцией предсердий, получавших варфарин не <12 мес., оценивалось влияние перехода от варфарина к ривароксабану (10 или 15 мг/сут.) на минеральный метаболизм костей, кальцификацию и эндотелиальную дисфункцию сосудов. В результате была установлена тенденция к увеличению маркеров костеобразования и снижению маркеров костной резорбции [34].

Lau WC, et al. (2017) исследовали риск развития остеопоротических переломов при применении дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий. В результате установлено, что применение дабигатрана в сравнении с варфарином было связано с более низким риском развития остеопоротического перелома [36].

В исследование Тресеño-Lobato С, et al. (2019) было включено 334 пациента с целью оценки частоты встречаемости побочных реакций на препараты АВК в сравнении с НОАК. Наиболее значимым результатом был риск развития остеопороза у 11 пациентов в группе АВК при отсутствии данного осложнения в группе НОАК, что подтверждает целесообразность использования НОАК у пациентов с риском развития остеопоротических переломов [39].

Антагонисты P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Наиболее распространенными препаратами данной группы являются тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Клопидогрел, антагонист P2Y₁₂-рецепторов и ингибитор аденозиндифосфат-индуцированной активации тромбоцитов, активно применяется для вторичной профилактики инсульта. Однако в последнее время ряд исследований продемонстрировали негативное влияние клопидогрела на кость и увеличение числа переломов при длительном использовании препарата [40].

Влияние антагонистов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на костный метаболизм и переломы

Было установлено, что рецептор P2Y₁₂ экспрессируется не только на тромбоцитах, но и на костных клетках. Клопидогрел, блокируя рецептор P2Y₁₂, подавляет функцию остеобластов. В исследовании *in vivo* Syberg S, et al. (2012) установлено, что у мышей, получавших клопидогрел, уменьшилась костная масса и сила кости на 20% [41]. В большом популяционном исследовании, проведенном в Дании в 1998–2008 гг, было продемонстрировано увеличение риска переломов на 60% у пациентов, получавших клопидогрел по различным показаниям, и наиболее высоким был риск при приеме препарата более 1 года и в высоких дозах [42].

Данные исследования, проведенного Jørgensen NR, et al. (2017), свидетельствуют, напротив, о положительном влиянии клопидогрела на костную ткань. У пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, не было выявлено в течение последующих 6 лет повышения риска переломов при приеме клопидогрела. Более того, у пациентов, получавших клопидогрел, риск выровнялся и приблизился к риску у пациентов без инсульта, в то время как риск у пациентов, не лечившихся клопидогрелом, резко увеличился. После учета других факторов установлено, что лечение клопидогре-

лом было связано со снижением риска переломов различных локализаций на 10–35% [40]. При оценке гендерных различий установлено, что лечение клопидогрелом у мужчин связано с более низким риском переломов, чем у женщин [40].

Тикагрелор наряду с блокированием рецептора P2Y₁₂ способен подавлять клеточный захват аденозина и повышать уровни аденозина во внеклеточных тканях, что способствует уменьшению количества остеокластов, ограничению их дифференцировки и способствует регенерации костной ткани [43]. В исследованиях тикагрелор при нанесении на трехмерный печатный резорбируемый кальций-трифосфат/гидроксиапатитовый каркас, имплантированный в дефект костей свода черепа мыши, оказывал эффект на регенерацию костной ткани, сопоставимый с фактором роста кости — костным морфогенетическим протеином 2 типа, используемым в настоящее время для ускорения регенерации костей [43].

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о различном действии антитромботических средств на кости. В исследованиях подтверждается отрицательное действие гепарина на костную ткань, отмечается большая безопасность при применении НМГ. Хотя АВК оказывают значительное влияние на метаболизм костной ткани и, в частности, на остеокальцин, данные по их влиянию на МПК и риск переломов противоречивы, хотя в большинстве исследований отмечено повышение частоты переломов. В настоящее время применение НОАК безопасно для состояния костной ткани. Терапия тикагрелором потенциально может оказывать стимулирующее действие на костную регенерацию и ингибировать разрушение костной ткани. В свою очередь, длительная терапия гепарином, АВК и клопидогрелом должна назначаться с осторожностью и с применением мероприятий по профилактике переломов и потери МПК, таких как добавление кальция и витамина D. В случае наличия переломов в анамнезе, сопутствующих заболеваний или низких значений МПК необходимо оценить необходимость терапии антиостеопоротическими препаратами.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, et al. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5275. doi:10.3390/ijms20215275.
2. Lazrak HH, René É, Elftouh N, et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):187. doi:10.1186/s12882-017-0596-4.
3. Cosmi B. Management of idiopathic venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1371-84. doi:10.1080/14779072.2016.1248406.
4. Thaler J, Pabinger I, Ay C. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:30. doi:10.3389/fcvm.2015.00030.
5. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi:10.1378/chest.11-2292.

6. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):511-21. doi:10.1160/TH14-01-0081.
7. Julia S, James U. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol.* 2017;12(1):40-5. doi:10.15420/ecr.2017.11:2.
8. Dadwal G, Schulte-Huxel T, Kolb G. Effect of antithrombotic drugs on bone health. *Auswirkung von Antithrombotika auf den Knochen. Z Gerontol Geriatr.* 2020;53(5):457-62. doi:10.1007/s00391-019-01590-8.
9. Alban S. Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):211-63. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_10.
10. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood.* 1997;89(9):3236-42.
11. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, et al. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood.* 1995;86:1368-73.
12. Li B, Lu D, Chen Y, et al. Unfractionated Heparin Promotes Osteoclast Formation in Vitro by Inhibiting Osteoprotegerin Activity. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):613. doi:10.3390/ijms17040613.
13. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5):185-202. doi:10.1177/1759720X14546350.
14. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus.* 2010;19(1):3-12. doi:10.1177/0961203309353171.
15. Tsvetov G, Levy S, Benbassat C, et al. Influence of number of deliveries and total breast-feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women. *Maturitas.* 2014;77(3):249-54. doi:10.1016/j.maturitas.2013.11.003.
16. Wawrzyńska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, et al. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(2):64-7. doi:10.1159/000073848.
17. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, et al. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(2):190-7. doi:10.1016/j.avsg.2011.04.008.
18. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, et al. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31(8):947-57. doi:10.1007/s11606-016-3603-8.
19. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4629383. doi:10.1155/2018/4629383.
20. Rodríguez-Olleros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. *J Osteoporos.* 2019;2069176. doi:10.1155/2019/2069176.
21. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell.* 2010;142(2):296-308. doi:10.1016/j.cell.2010.06.003.
22. Karsenty G, Olson EN. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication. *Cell.* 2016;164(6):1248-56. doi:10.1016/j.cell.2016.02.043.
23. Hao G, Zhang B, Gu M, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6725. doi:10.1097/MD.0000000000006725.
24. Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1122-32. doi:10.1007/s00198-005-0044-3.
25. Akhtar T, Hajra A, Bhyan P, et al. Association between direct-acting oral anticoagulants vs. warfarin with the risk of osteoporosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100484. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100484.
26. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, et al. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):241-6. doi:10.1001/archinte.166.2.241.
27. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J Gen Intern Med.* 2019;34(2):304-11. doi:10.1007/s11606-018-4758-2.
28. Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, et al. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1461-9. doi:10.1681/ASN.2012090916.
29. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(4):382-8. doi:10.1055/s-0034-1543999.
30. Somjen D, Katzburg S, Gigi R, et al. Rivaroxaban, a direct inhibitor of the coagulation factor Xa interferes with hormonal-induced physiological modulations in human female osteoblastic cell line SaOS2. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;135:67-70. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.01.006.
31. Morishima Y, Kamisato C, Honda Y, et al. The effects of warfarin and edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on gammacarboxylated (Gla-osteocalcin) and undercarboxylated osteocalcin (uc-osteocalcin) in rats. *Thromb Res.* 2013;131(1):59-63. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.304.
32. Solayar GN, Walsh PM, Mulhall KJ. The effect of a new direct Factor Xa inhibitor on human osteoblasts: an in-vitro study comparing the effect of rivaroxaban with enoxaparin. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:247. doi:10.1186/1471-2474-12-247.
33. Somjen D, Sharfman ZT, Katzburg S, et al. Rivaroxaban significantly inhibits the stimulatory effects of bone-modulating hormones: In vitro study of primary female osteoblasts. *Connect Tissue Res.* 2017;58(2):215-20. doi:10.1080/03008207.2016.1220942.
34. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2017;32(8):977-82. doi:10.1007/s00380-017-0950-2.
35. Dalle Carbonare L, Mottes M, Brunelli A, et al. Effects of Oral Anticoagulant Therapy on Gene Expression in Crosstalk between Osteogenic Progenitor Cells and Endothelial Cells. *J Clin Med.* 2019;8(3):329. doi:10.3390/jcm8030329.
36. Lau WC, Chan EW, Cheung CL, et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;317(11):1151-8. doi:10.1001/jama.2017.1363.
37. Gigi R, Salai M, Dolkart O, et al. The effects of direct factor Xa inhibitor (Rivaroxaban) on the human osteoblastic cell line SaOS₂. *Connect Tissue Res.* 2012;53(6):446-50. doi:10.3109/03008207.2012.711867.
38. Winkler T, Perka C, Matziolis D, et al. Effect of a direct thrombin inhibitor compared with dalteparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Open Orthop J.* 2011;5:52-8. doi:10.2174/1874325001105010052.
39. Treceño-Lobato C, Jiménez-Serranía MI, Martínez-García R, et al. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(2):196-204. doi:10.1055/s-0038-1657783.
40. Jørgensen NR, Schwarz P, Iversen HK, et al. P2Y₁₂ Receptor Antagonist, Clopidogrel, Does Not Contribute to Risk of Osteoporotic Fractures in Stroke Patients. *Front Pharmacol.* 2017;8:821. doi:10.3389/fphar.2017.00821.
41. Syberg S, Brandao-Burch A, Patel JJ, et al. Clopidogrel (Plavix), a P2Y₁₂ receptor antagonist, inhibits bone cell function in vitro and decreases trabecular bone in vivo. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2373-86. doi:10.1002/jbmr.1690.
42. Jørgensen NR, Grove EL, Schwarz P, et al. Clopidogrel and the risk of osteoporotic fractures: a nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2012;272(4):385-93. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02535.x.
43. Mediero A, Wilder T, Reddy VS, et al. Ticagrelor regulates osteoblast and osteoclast function and promotes bone formation *in vivo* via an adenosine-dependent mechanism. *FASEB J.* 2016;30(11):3887-900. doi:10.1096/fj.201600616R.