

Влияние лекарственных препаратов на костную ткань

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

«Время от времени развиваются переломы грудины, ключицы и ребер. На аутопсии выявляется остеопороз скелета с искривлением позвоночника, кости легко разрезаются ножом..., спонгиозная часть кости исчезает» – так впервые описал в 1932 году Г. Кушинг негативное влияние эндогенного гиперкортицизма на костную ткань. В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) относятся к наиболее широко применяемым в медицине лекарственным средствам, так как их принимает регулярно около 0,5-1% населения Земли. Развитие остеопороза из-за длительного приема ГК происходит при лечении ревматических заболеваний, бронхиальной астме, ХОБЛ, воспалительных заболеваний кишечника, нефротическом синдроме, саркоидозе и т.д. По оценкам экспертов, к сожалению, только треть врачей при назначении ГК предупреждает пациентов о возможности развития остеопороза и назначает профилактически препараты кальция.

ГК уменьшают костеобразование и повышают костную резорбцию. Снижение костеобразования может быть обусловлено прямым действием на остеобласты (6) или подавлением продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (22), тестостерона (29), ускорением апоптоза остеобластов и остеоцитов (22). Ускорением апоптоза объясняется развитие под влиянием ГК остеонекроза (33). Уменьшение костеобразования сопровождается снижением минерализации и маркеров костеобразования.

ГК также повышают костную резорбцию. Этот эффект обусловлен прямым действием на предшественники остеокластов (18), в результате снижения секреции эстрогенов и андрогенов (29), гонадотропного гормона (27) и повышения секреции паратгормона. ГК не влияют на активность зрелых остеокластов, так как у них нет рецепторов к ГК (34).

ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике, действие не связано с подавлением синтеза кальцитриола (34). Кроме того, они повышают экскрецию кальция с мочой, что приводит к повышению мобилизации кальция из костей. Также повышается экскреция с мочой гидроксипролина. ГК уменьшают секрецию эндогенного гормона роста, что приводит к снижению костеобразования, нарушению синтеза коллагена.

Хотя низкие дозы ГК оказывают меньший эффект на кости по сравнению с большими дозами, нет абсолютно безопасных доз ГК для костей. У больных ревматоидным артритом, получавшим 10 мг преднизолона в день в течение 20 недель, отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на 7% в позвонках, при этом в группе контроля показатели костной плотности не менялись (19). В другом исследовании у больных ревматоидным артритом, получавших 5,6 мг преднизолона в день отмечалось снижение МПКТ в позвонках и шейке бедра на 2,0% и 0,9% соответственно (5).

При длительной терапии ГК также отмечено повышение риска переломов. При наблюдении за 122 пациентами ревматоидным артритом, получавшим преднизолон в средней дозе 8 мг в день в течение 6,9 лет, риск переломов позвонков, бедра и ребер

был выше по сравнению с больными, не принимавшими гормоны (25% против 15%) (23).

По данным некоторых исследователей ингаляционные ГК частично могут абсорбироваться и вызывать системные эффекты, приводя к снижению МПКТ (13).

На развитие костной ткани влияет много факторов, один из важнейших – тиреоидные гормоны. Побочные эффекты избытка тиреоидных гормонов на скелет были известны задолго до начала успешного лечения гипертиреоза. Одним из первых сообщений поражения кости при гипертиреозе было описание в 1891 году von Recklinghausen внешнего вида «изъеденных червями» длинных костей молодой женщины, которая умерла от тиреотоксикоза. Измерения МПКТ показывают, что происходит потеря кости как у пациентов с манифестным гипертиреозом, так и в меньшей степени с субклиническим гипертиреозом.

При гипертиреозе отмечается ускорение процесса ремоделирования костной ткани - усиливается как скорость резорбции, так и скорость костеобразования. Однако так как остеокласты более чувствительны к избытку тиреоидных гормонов преобладает костная резорбция, что ведет к снижению массы кости. Предполагают, что тироксин способен непосредственно стимулировать остеобласты и остеокласты. Рентгенологически определяется отчетливая потеря костной массы в периферическом и центральном скелете, особенно у женщин после 50 лет. В костях запястья обнаруживаются признаки спонгиозации кортикальной костной ткани с исчерченностью, подобной той, что возникает при акромегалии или гиперпаратиреозе (3). Самые большие изменения происходят, как правило, в корковой кости (запястье), и наименьшие в трабекулярной кости (поясничный отдел позвоночника).

Гипертиреоз ассоциируется с ускоренным костным ремоделированием, уменьшением костной плотности, остеопорозом и увеличением риска переломов. Изменения в костном метаболизме сопровождаются отрицательным костным балансом, гиперкальциурией и иногда гиперкальциемией. У больных с гипертиреозом происходит всего лишь на 2,7% уменьшение трабекулярной кости, а в кортикальной кости – на 40% увеличение остеокластирующих резорбирующих поверхностей и на 32 % увеличение пористости кортикальной кости. При этом не изменяется объем остеоида, т.е. это не остеомаляция (25). По данным исследователей уровень снижения костной плотности у больных с гипертиреозом достигает 10-20% (14). В ситуации с высоким костным обменом возможность перфорирования трабекул возрастает. Потеря жизнеспособных трабекул может значительно снизить костную прочность без выраженного снижения массы кости.

Гипертиреоз является фактором риска переломов бедра, что приводит к увеличению смертности (12). При длительном лечении левотироксином происходит снижение МПКТ, более выраженные изменения обнаруживаются в группе женщин в менопаузе. Снижение МПКТ может вызвать назначение как супрессивной, так и заместительной терапии левотироксином (1, 26, 31).

Гепарин. При длительном применении гепарина происходит снижение костной массы, как за счет снижения костеобразования, так и повышения костной резорбции. Если гепарин принимается в течение короткого времени, вряд ли он будет приводить к снижению костной массы. В тоже время есть заболевания, при которых необходим длительный прием гепарина (например, во время беременности, т.к. варфарин противопоказан из-за тератогенного эффекта). По данным исследователей при длительном применении гепарина у беременных женщин повышается риск переломов

из-за остеопороза. У 2,2% женщин, которые во время беременности получали гепарин, впоследствии были переломы позвонков, связанные с развитием остеопороза (9). Хотя процент переломов был небольшой, они случились у молодых женщин, у которых переломы из-за остеопороза встречаются крайне редко. Длительная терапия гепарином приводит к снижению минеральной плотности костной ткани. Снижение МПКТ бедра почти на 10% было выявлено у 36% женщин, принимавших гепарин (2). Низкомолекулярные гепарины оказывают в меньшей степени неблагоприятное действие на костную ткань.

Варфарин также может приводить к снижению прочности костей. Он подавляет гаммакарбокситирование остеокальцина, в результате чего остеокальцин не может эффективно связывать кальций (21). Лечение ягнят варфарином привело к уменьшению костеобразования и остеопении (28). Данные о влиянии длительного применения варфарина на МПКТ у людей противоречивы. Некоторые исследования выявили более низкие показатели МПКТ у пациентов, получавших варфарин, по сравнению с контрольной группой (30).

Циклоспорин по данным исследователей приводит к развитию экспериментального остеопороза у крыс из-за ускорения костеобразования и костной резорбции, при этом последняя более выражена (4). Влияние циклоспорина на костный метаболизм у людей менее ясно. Исследовалась МПКТ после трансплантации донорской почки, которые получали лечение азатиоприном, циклоспорином и низкими дозами кортикостероидов. В течение первых шести месяцев после трансплантации отмечалось снижение МПКТ на 6,8%, а через 18 месяцев - на 9% по сравнению с начальной. При этом снижение костной плотности было обусловлено низким костным оборотом, что обычно бывает при лечении глюкокортикостероидами (17). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние циклоспорина на МПКТ у больных первичным билиарным циррозом. Были выявлены снижение костной плотности и ускоренный костный оборот (15).

Медроксипрогестерона ацетат. Низкие дозы медроксипрогестерона ацетата (5-10 мг/день), которые обычно используются в комбинации с эстрогенами для гормональной заместительной терапии оказывают превентивный эффект на костную ткань. Но, большие дозы медроксипрогестерона ацетата, которые используются при лечении гинекологических заболеваний или для контрацепции приводили к снижению костной плотности, вызывая дефицит эстрогенов (8).

Витамин А и синтетические ретиноиды. Высокие дозы витамина А ускоряют костную резорбцию и могут быть причиной остеопороза. По данным шведских исследователей употребление в сутки 1,5 мг витамина А сопровождалось снижением МПКТ на 10% в шейке бедра и на 14% в позвонках, удвоением риска переломов (24). Похожие данные были получены при использовании синтетических ретиноидов (10).

Нитраты при проведении экспериментов на животных приводили к замедлению костного ремоделирования и снижению потери кости. Интермиттирующий прием изосорбида мононитрата по данным некоторых исследователей приводит к повышению МПКТ в шейке бедра и позвонках у пожилых мужчин и женщин (16).

Тиазидные диуретики при длительном приеме могут приводить к повышению костной плотности и, как следствие, снижению риска перелома (11). Статистически значимое повышение МПКТ было выявлено у пациентов, принимавших в течение трех лет 12,5-25 мг гидрохлортиазида (20).

Ингибиторы ГМК-редуктазы (статины) ограничивая продукцию мевалоната, приводят к ускорению гибели остеокластов путем апоптоза. Кроме того, статины активируя промотор морфогенетического костного протеина-2, оказывают анаболическое действие на остеобласты. В клинических исследованиях были получены данные свидетельствующие о повышении МПКТ и снижении риска переломов (32, 7)

В заключение, приводя данные о повышении МПКТ при приеме статинов, тиазидных диуретиков и нитратов, мы не предлагаем их использовать для лечения остеопороза, а рекомендуем, назначая лечение пациентам с ИБС, артериальной гипертензией, отеками и остеопорозом, вспомнить о протективном действии этих препаратов на костную ткань.

Литература

1. Сытый, В. П., Королева, А. А., Гребень, Н. В. Особенности минеральной плотности костной ткани у пациентов с субклиническим гипертиреозом // Материалы VII осенней конференции, посвященной дню пожилых людей «Актуальные проблемы геронтологии». Минск, 2002. С. 90–92.
2. Barbour, L.A., Kick, S.D., Steiner, J.F. et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone density // *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:862.
3. Britto, J.M., Fenton, A.J., Holloway, W.R., Nicholson, G.C. Osteoblast mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption // *Endocrinologi.* 1994. V. 134. P. 169–176.
4. Bryer, H.P., Isserow, J.A., Armstrong, E.C. et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat // *J Bone Miner Res* 1995; 10:132.
5. Buckley, L.M., Leib, E.S., Cartularo, K.S. et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Intern Med* 1996; 125:961.
6. Canalis, E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441.
7. Chan, K.A., Andrade, S.E., Boles, M. et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women // *Lancet* 2000; 355:2185.
8. Cundy, T., Farquhar, C.M., Cornish, J., Reid, I.R. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1014.
9. Dahlman, T.C. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1265.
10. DiGiovanna, J.J., Sollitto, R.B., Abangan, D.L. et al. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy // *Arch Dermatol* 1995; 131:126.
11. Felson, D.T., Sloutskis, D., Anderson, J.J. et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham study // *JAMA* 1991; 265:370.
12. Fulton, J.P. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation // *Med. Health. RI.* 1999. V. 82. P. 110–111.
13. Geddes, D.M. Inhaled corticosteroids: benefits and risks // *Thorax* 1992; 47:404.
14. Greenspan, S.L., Greenspan, F.S. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity // *Ann. Intern. Med.* 1999. V. 130. P. 750–758.

15. Guanabens, N., Pares, A., Navasa, M. et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis // *J Hepatol* 1994; 21:24.
16. Jamal, S.A, Browner, W.S., Bauer, D.C., Cummings, S.R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures // *J Bone Miner Res.* 1998 Nov;13(11):1755–9.
17. Julian, B.A., Laskow, D.A., Dubovsky, J. et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation // *N Engl J Med* 1991; 325:544.
18. Kaji, H., Sugimoto, T., Kanatani, M. et al. Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by directly acting on hemopoietic blast cells and enhances osteoclast-like cell formation stimulated by parathyroid hormone and prostaglandin E-2 // *J Bone Miner Res* 1997; 12:734.
19. Laan, R.F., Van Riel, P.L., Van de Putte, L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Intern Med* 1993; 119:963.
20. LaCroix, A.Z., Ott, S.M., Ichikawa, L. et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med* 2000; 133:516.
21. Lian, J.B., Gundberg, C.M. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications // *Clin Orthop* 1988; :267.
22. Manolagas, S.C., Weinstein, R.S. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis // *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061.
23. McDougall, R., Sibley, J., Haga, M. et al. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls // *J Rheumatol* 1994; 21:1207.
24. Melhus, H., Michaelsson, K., Kindmark, A. et al. Excessive intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture // *Ann Intern Med* 1998; 129:770.
25. Meunier, P.J., S-Bianchi, G.G., Edouard, C.M. Bony manifestations of thyrotoxicosis // *Orthop. Clin. North. Am.* 1972. V. 3. P. 745–774.
26. Nery, L., Hales, I. A therapeutic dilemma: Suppressing doses of thyroxine significantly reduce bone density measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma // *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 1991. V. 72. № 6. P. 1184–1188.
27. Odell, W.D. Testosterone treatment of men treated with glucocorticoids (editorial) // *Arch Intern Med* 1996; 156:1133.
28. Pastoureau, P., Vergnaud, P., Meunier, P.J., Delmas, P.D. Osteopenia and bone-remodeling abnormalities in warfarin-treated lambs // *J Bone Miner Res* 1993; 8:1417.
29. Pearce, G., Tabensky, D.A., Delmas, P.D. et al. Corticosteroid-induced bone loss in men // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:801.
30. Philip, W.J.U., Martin, C.J., Richardson, J.M. et al. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin // *QJM* 1995; 88:635.
31. Schneider, D.L., Barrett-Connor, E.L., Morton, D.J. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effects of estrogen // *JAMA.* 1994. V. 271. P. 1245–1249.
32. Wang, P.S., Solomon, D.H., Mogun, H., Avorn, J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients // *JAMA* 2000; 283:3211.

33. Weinstein, R.S., Nicholas, R.W., Manolagas, S.C. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2907.
34. Zelissen, P.M., Croughs, R.J., van Rijk, P.P., Raymakers, J.A. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease // *Ann Intern Med* 1994; 120:207.