Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань

Ольга Дмитриевна Остроумова[1,2]*, Ирина Васильевна Голобородова[3]

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Старший возраст ассоциирован с развитием изменений метаболизма костной ткани, снижением ее минеральной плотности и объема, развитием остеопороза. Высокая распространенность фибрилляции предсердий и остеопороза в старших возрастных группах обуславливает их частое сочетание у этой категории пациентов. Известно, что некоторые заболевания и/или лекарственные средства, используемые для их лечения, усугубляя естественное нарушение костного метаболизма, способствуют прогрессированию остеопороза и его осложнений, что может оказать негативное влияние на прогноз и качество жизни пациента. Антикоагулянты, широко используемые в терапии тромбоэмболических осложнений и в профилактике инсульта, способны оказывать неблагоприятное действие на костный метаболизм. Целью настоящего обзора явилось обобщение и систематизация имеющихся данных литературы, касающихся особенностей влияния различных антикоагулянтов на костную ткань. Анализируется влияние нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагонистов витамина К (АВК), прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани (МПК) и остеопоретические переломы. Приведены данные статей и обзоров, опубликованных до февраля 2020 г. включительно, аккумулированных в англоязычной базе данных медицинских и биологических публикаций «PubMed». Данные литературы подтверждают негативное влияние НФГ на костную ткань, с нарушением костного метаболизма, снижением МПК и развитием переломов. НМГ по сравнению с НФГ представляются более безопасными, а АВК, оказывая значительное влияние на костный метаболизм, способствуют снижению МПК, преимущественно у лиц, находящихся на длительной (более 1 года) терапии. ПОАК, оказывая наиболее мягкое влияние на костный метаболизм, ассоциированы с меньшим (в сравнении с другими антикоагулянтами) риском снижения МПК и развития переломов, и признаны наиболее безопасными в отношении костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоретический перелом, фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболии, антикоагулянты, гепарин, низкомолекулярный гепарин, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Клинические и патофизиологические аспекты влияния антикоагулянтов на костную ткань. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):404-414. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-07

Clinical and Pathophysiological Aspects of the Effect of Anticoagulants on Bone Tissue

Olga D. Ostroumova[1,2]*, Irina V. Goloborodova[3]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

[3] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127423 Russia

Older age is associated with changes in bone metabolism, a loss in its mineral density and volume, and the development of osteoporosis. The high prevalence of atrial fibrillation and osteoporosis in older age groups causes their frequent combination in this category of patients. It is known that some diseases and/or drugs used to treat them, exacerbating the natural violation of bone metabolism, contribute to the progression of osteoporosis and its complications, which in turn can negatively affect the prognosis and quality of life of the patient. Anticoagulants, widely used in the treatment of thromboembolic complications and in the prevention of stroke, can have an adverse effect on bone metabolism. The purpose of this review was to generalize and systematize the available literature data regarding the features of the influence of various representatives of the anticoagulants group on bone tissue. The article analyzes the effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparins, vitamin K antagonists, oral anticoagulants on bone metabolism, bone mineral density, and fractures. This review provides data from articles and reviews published through February 2020, inclusive, accumulated in the English-language database of medical and biological publications "PubMed". The literature data confirm the negative effect of unfractionated heparin on bone tissue, with a violation of bone metabolism, a decreased bone mineral density and the development of fractures. Compared with unfractionated heparin, low molecular weight heparins appear to be safer, and vitamin K antagonists, having a significant effect on bone metabolism, contribute to a decreased bone mineral density, mainly in people who are on long-term (more than 1 year) therapy. Oral anticoagulants, having the mildest effect on bone metabolism, is associated with a lower (compared to other anticoagulants) risk of decreased bone mineral density and the development of fractures, and are recognized as the safest against bone tissue.

Keywords: osteoporosis, osteoporetic fracture, atrial fibrillation, venous thromboembolism, anticoagulants, heparin, low molecular weight heparin, warfarin, direct oral anticoagulants, apixaban.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Clinical and Pathophysiological Aspects of the Effect of Anticoagulants on Bone Tissue. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):404-414. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-07

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received/Поступила: 15.06.2020
Accepted/Принята в печать: 19.06.2020

Введение

Антикоагулянты представляют собой группу препаратов, давно и успешно используемых в лечении и профилактике венозных тромбоэмболий (ВТЭ) и для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляций предсердий (ФП) [1-5]. В течение длительного времени при лечении ВТЭ применялись два класса антикоагулянтных препаратов: гепарин (нефракционированный гепарин [НФГ] и его производные) и оральные антикоагулянты непрямого действия – антагонисты витамина К (АВК).

Гепарин – прямой антикоагулянт, открытый еще в 1916 г., используется с 1937 г. для профилактики тромбоэмболии легочной артерии, а также при лечении острого ВТЭ. Антикоагулянтный эффект НФГ в основном связывают с ингибированием активированных факторов свертывания крови (II и X) комплексом «гепарин+антитромбин III». НФГ проявляет быструю, но непродолжительную антикоагулянтную активность, а также низкую биодоступность (особенно в низких дозах), что опосредует непредсказуемый антикоагулянтный ответ, требующий постоянного лабораторного контроля. Кроме того, НФГ способствует развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ), получаемые при деполимеризации гепарина, получили широкое распространение и использование в качестве антикоагулянтных лекарственных средств около 10 лет назад. НМГ обеспечивают оптимальное терапевтическое действие, демонстрируя высокое сродство с антитромбином III и ингибирование активированных факторов коагуляции II и X. Небольшой размер молекулы НМГ определяет улучшенную, по сравнению с НФГ, биодоступность, достигающую 90% после подкожной инъекции, а также стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект, не требующий обязательного лабораторного контроля. Кроме того, НМГ ассоциированы с более низким риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также могут быть использованы в терапии ВТЭ у беременных женщин. Это характеризует НМГ как препараты с более управляемым и предсказуемым терапевтическим действием по сравнению с НФГ при лечении ВТЭ.

Со времени проведения первого крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ) D.P.M. Brandjes и соавт. [6] и до наших дней АВК играют фундаментальную роль в профилактике и лечении ВТЭ. Как в российских, так и в зарубежных руководствах, регламентирующих порядок диагностики, лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, терапия АВК указана в качестве терапии первой линии при ВТЭ после начальной терапии НМГ. АВК оказывают антикоагулянтное действие, препятствуя циклическому взаимопревращению витамина К и его эпоксида с угнетением γ-карбоксилирования остатков глутамата на N-концевых участках витамин К-зависимых белков. Известно, что витамин К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX и X), обладая прокоагулянтной активностью, для полноценной реализации биологической активности нуждаются в γ-карбоксилировании. Лечение АВК приводит к образованию частично карбоксилированных и декарбоксилированных белков с пониженной коагулянтной активностью.

Наиболее широко используемыми препаратами группы АВК являются варфарин и аценокумарол. Кровотечение – основной побочный эффект АВК, требующий тщательного мониторинга коагуляции, и определение МНО (международное нормализованное отношение) является обязательным для пациентов, принимающих АВК. Таким образом, риск кровотечения и необходимость постоянного определения МНО является одним из наиболее важных ограничений и неудобств при длительном лечении АВК.

В отличие от АВК, блокирующих образование нескольких активных К-зависимых факторов свертывания, новые препараты из группы антикоагулянтов, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) блокируют активность одного этапа коагуляции. ПОАК делятся на два класса: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и пероральные прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови (апиксабан, бетриксабан, ривароксабан, эдоксабан). В последние годы четыре ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) были одобрены для применения при профилактике инсульта при неклапанной ФП и при лечении ВТЭ. Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, обладая более предсказуемым и менее лабильным антикоагулянтным эффектом, являются подходящей альтернативой использованию АВК для профилактики инсульта при ФП с лучшим профилем безопасности.

Влияние лекарственных средств является одной из наиболее частых причин развития остеопороза – метаболического заболевания скелета, характеризующегося снижением костной массы с нарушением ее микроархитектоники, развитием повышенной хрупкости костной ткани и, как следствие, переломов при минимальных травматических воздействиях. Особенностью метаболизма костной ткани является постепенное уменьшение костной массы после достижения 35-40 лет, при этом у женщин из-за дефицита эстрогенов в период пери- и постменопаузы темпы снижения минеральной плотности кости (МПК) значительно выше. Усугубляющим фактором в отношении остеопороза является то, что на этот период естественного снижения МПК приходится возникновение/прогрессирование большинства заболеваний, способствующих его развитию и/или требующих назначения лекарственных

средств, ассоциированных с его развитием (например ФП). Несмотря на то, что точных цифр, касающихся распространенности остеопороза у лиц с ФП, мы не нашли, однако можно предположить, что их высокая распространенность у пациентов старших возрастных групп обуславливает и частое сочетание этих патологических состояний у данной категории пациентов. При этом как сам остеопороз, так и его осложнения способны ухудшить прогноз для лиц с ФП [7,8].

Учитывая увеличение доли пожилого населения в ближайшие десятилетия, а также тенденцию к увеличению распространенности ФП среди пожилого населения, становится очевидным, что бремя ФП, а также заболеваний и смертности, ассоциированных с ней, будет приобретать все большее и большее значение. Таким образом, поиск оптимальной тактики ведения пациентов с минимизацией рисков будет стимулировать изучение различных аспектов терапии и профилактики ФП. Одним из таких аспектов является предупреждение нежелательных лекарственных реакций, способных ограничить или отменить использование любого, даже самого эффективного препарата.

Предположения о негативном влиянии антикоагулянтов на костную ткань высказывались неоднократно. Имеющиеся данные о влиянии различных групп антикоагулянтов на МПК в одних случаях были ограничены или противоречивы (АВК) [9,10], а в других – вполне достаточны и убедительны (НФГ) [11-14].

Учитывая изложенное, не подвергается сомнению тот факт, что возможный риск развития/усугубления остеопороза и переломов должен формировать настороженность в отношении использования антикоагулянтных препаратов в терапии ФП, и должен быть учтен при определении показаний к назначению того или иного представителя группы антикоагулянтов в пользу более безопасного лекарственного средства.

В настоящем обзоре мы провели систематизацию и анализ имеющихся в литературе данных, касающихся влияния различных групп антикоагулянтных препаратов на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и риск развития переломов, о чем и пойдет речь далее.

Влияние НФГ и НМГ на костный метаболизм, минеральную плотность кости и риск развития переломов

К настоящему времени известны несколько исследований [15-20], изучавших влияние НФГ на костный метаболизм *in vitro* и на животных. J. Miur и соавт. [15] проводили гистоморфометрический и биохимический анализ влияния гепарина на трабекулярную кость крыс, выполняя в течение 8-32 дней однократные ежедневные подкожные инъекции гепарина (в дозах от 0,25 до 1,0 ЕД/г) или физиологического раствора. Гистоморфометрический анализ дистальной трети правой бедренной кости в области проксимальнее эпифизарной ростовой пластинки показал, что НФГ вызывал время- и дозозависимое снижение объема трабекулярной кости. Наибольший объем потери костной ткани (32%) был зафиксирован в течение первых 8 дней при введении гепарина в максимальной дозе (1,0 ЕД/г/сут). Исследование биопсийного материала показало, что при обработке гепарином отмечалось уменьшение поверхности остеобластов (ObS, osteoblast surface) на 37% и на 75% – поверхности остеоида (OS, osteoid surface). При этом терапия гепарином оказывала противоположное влияние на поверхность остеокластов, которая была на 43% (OcS, osteoclast surface) больше при обработке гепарином по сравнению с образцами группы контроля. Определение биохимических маркеров костного ремоделирования подтвердило гистоморфометрические данные. После обработки гепарином выявлено дозозависимое снижение сывороточной костной щелочной фосфатазы (bone specific alkaline phosphatase, bALP – маркер костеобразования, синтезируется остеобластами) и кратковременное увеличение пиридинолина в моче (pyridinoline, PYD – маркер резорбции кости, осуществляемой остеокластами) на фоне введения гепарина. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что гепарин уменьшает объем трабекулярной кости как за счет уменьшения скорости костеобразования, так и за счет увеличения скорости резорбции костной ткани.

Другое исследование этой же группы исследователей было посвящено сравнению влияния НФГ и НМГ на костную ткань у крыс путем однократного ежедневного подкожного введения НФГ (1,0 ЕД/г или 0,5 ЕД/г), НМГ (1,0 ЕД/г или 0,5 ЕД/г) или плацебо (физиологический раствор) в течение 32 дней. В результате было отмечено, что и НФГ и НМГ вызывали дозозависимое уменьшение объема костной ткани, подтвержденное как гистоморфометрическими, так и биохимическими показателями костного метаболизма. Однако воздействие НФГ было более выраженным, а изучение особенностей влияния препаратов на костный метаболизм выявило, что в то время как НФГ и НМГ уменьшают образование костной ткани (за счет уменьшения ObS и Ob), резорбцию кости (за счет увеличения OcS) увеличивает только НФГ. Показатели биохимических маркеров костного обмена подтвердили биопсийные данные: введение НФГ и НМГ сопровождалось дозозависимым снижением bALP, в то время как только НФГ вызывал транзиторное увеличение мочевого PYD [16].

S.G. Shaughnessy с соавт. [17] изучали влияние НФГ и НМГ на костный метаболизм путем количественного определения высвобождения кальция (45Ca) из кост-

ной ткани крыс. Результаты исследования показали, что НМГ в терапевтических дозах не стимулировали активность остеокластов, в отличие от НФГ. При этом для получения показателей влияния НМГ на костную ткань, эквивалентных действию НФГ, требовалось более чем 50-ти кратное увеличение доз препаратов. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что риск развития гепарин-индуцированного остеопороза может быть уменьшен при использовании НМГ. Исследование A.E. Handschin с соавт. [18], изучавшее влияние НМГ (далтепарина и фондапаринукса) на остеобласты человека *in vitro,* показало, что далтепарин обладал значительным дозозависимым влиянием на снижение дифференцировки и пролиферации остеобластов, измеренным с помощью специфических для остеобластов маркеров остеокальцина и bALP. При этом в клетках, обработанных фондапаринуксом, ингибирующих эффектов не наблюдалось. A S.L. Osip с соавт. [19] обнаружили, что гепарины со средней молекулярной массой менее 3000 Да не оказывали влияния ни на дифференцировку остеобластов, ни на минерализацию костей, подтвердив результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о зависимости влияния гепарина и его производных на остеобласты от их молекулярной массы.

В своем исследовании A. Irie с соавт. [21] показали, что НФГ усиливает остеокластическую резорбцию костной ткани путем ингибирования активности остеопротегерина (OPG, osteoprotegerin) *in vitro.* Так, гепарин специфически связываясь с остеопротегерином, делает его неспособным к связыванию с RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B; *англ.:* receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) и, следовательно, неэффективным в отношении прекращения резорбции кости. Кроме того, было высказано предположение о большем ингибирующем действии НФГ на OPG (по сравнению с НМГ), связанном с большим размером их молекул, стерически препятствующим взаимодействию OPG-RANKL. Свое предположение авторы основывали и на результатах ранее проведенного исследования E. Melissari с соавт. [22], продемонстрировавшего, что НМГ с молекулярной массой около 4000-6000 Да были ассоциированы с менее выраженными остеопоретическими изменениями, чем НФГ с молекулярной массой около 7000-25000 Да. В том же году A. Vik с соавт. [23] исследовали влияние НФГ и далтепарина на плазменные уровни OPG у 20 студентов-добровольцев. В результате исследователи обнаружили более выраженную сосудистую мобилизацию OPG при введении НФГ, чем при введении дальтепарина, что свидетельствовало о большем по сравнению с НМГ сродстве НФГ к OPG.

Влияние НФГ на МПК было изучено в 3 клинических исследованиях, включивших в общей сложности 237 женщин, которые по время беременности получали длительную терапию НФГ (более 6 мес), и в результате было обнаружено значительное снижение минеральной плотности костной ткани [14,24,25]. L. Barbour с соавт. [14] с помощью денситометрии костей в проспективном исследовании провели оценку встречаемости гепарин-индуцированного остеопороза у 14 беременных, получающих гепаринотерапию. Измерения проводились исходно, непосредственно после родов и через 6 мес после родов. Было обнаружено, что сразу после родов в 5 из 14 случаев (36%) наблюдалось статистически значимое снижение МПК проксимального отдела бедренной кости ⩾10% от исходных показателей, эта разница оставалась статистически значимой через 6 мес после родов (p=0,03). В исследовании T.C. Dahlman с соавт. [24] также выявлено снижение МПК у беременных после терапии гепарином, но менее выраженное (5%). Двумя годами позже C. Douketis с соавт. [25] обнаружили 7%-е снижение МПК при длительной (>1 мес) гепаринотерапии женщин в период беременности.

Исследований, изучавших влияние НМГ на плотность костной ткани, меньше, а их результаты менее однозначны. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что применение НМГ у женщин в период беременности сопровождалось незначительным снижением МПК по сравнению с группой контроля (беременные женщины, сопоставимые по возрасту, не нуждающиеся в терапии НМГ). При этом среди НМГ наибольшим влиянием на снижение МПК обладал эноксапарин (длительность терапии в течение года и более) [26-29]. Однако в 2 проспективных обсервационных исследованиях сообщалось о возможной связи длительного профилактического лечения НМГ (в течение 3 и более мес) с потерей костной массы и переломами [30,31], но результаты не достигли статистической значимости. При этом ряд исследователей, объясняя развитие остеопороза у беременных женщин, связывали его возникновение с такими факторами, как иммобилизация, кормление грудью и/или сама беременность [32].

В исследовании L. Wawrzynska с соавт. [33] изучили влияние на костную ткань НМГ (надропарина и эноксапарина) в сравнении с АВК (аценокумаролом) у 86 пациентов, небеременных женщин и мужчин (средний возраст 48,1 лет), получавших антикоагулянтную терапию в течение года и более. В результате исследования наиболее выраженное снижение МПК было выявлено в группах эноксапарина и аценокумарола, причем, в группе эноксапарина снижение МПК было большим (3,1% и 4,8% через 1 и 2 года, соответственно), чем в группе аценокумарола (1,8 и 2,6% через 1 и 2 года, соответственно).

Результаты 2-х исследований, в которых изучали влияние НФГ и НМГ на МПК у пациентов на гемодиализе, показали незначительные изменения МПК, более выраженные у пациентов, получавших НФГ [34,35]. Так, в исследование K.N. Lai с соавт. [35] было включено 40 пациентов на гемодиализе, использовавших НФГ в течение более чем 24 мес. Затем этим пациентам в течение 8 мес во время гемодиализа проводилось введение НМГ (надропарин), а затем – вновь НФГ в течение 12 мес. В результате было отмечено, что на фоне терапии НФГ у 35% пациентов наблюдалось повышение тартрат-резистентной кислой фосфатазы (*англ.:* tartrate-resistant acid phosphatase, TRAcP), отражающей остеокластическую активность, с последующим уменьшением показателя на 14% после перехода на использование НМГ, и возвращением к предыдущим значениям после возвращения на использование НФГ.

Опубликованы результаты 2-х исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность НМГ для профилактики рестеноза после коронарной ангиопластики [36] и при длительной терапии у пациентов с хронической венозной недостаточностью и трофическими язвами голеней [37]: потери костной ткани выявлено не было.

С другой стороны, известны исследования, продемонстрировавшие значительное снижение МПК при длительном лечении НМГ [38,39]. Так, M. Monreal [38] обнаружил снижение МПК поясничного отдела позвоночника и бедра на 5,07% и 4,54%, соответственно, уже через 3 мес терапии НМГ. В исследовании A.E. Grzegorzewska с соавт. [39] было показано, что пациенты на гемодиализе/перитонеальном диализе, получавшие НМГ, антиагреганты или НМГ+антиагреганты не менее 2-х лет, имели более низкие показатели МПК в сравнении с пациентами, не получавшими данной терапии (0,711±0,100 г/см^2 против 0,904±0,124 г/см^2, p=0,0001).

Ассоциация терапии гепаринами с развитием переломов также была изучена в нескольких исследованиях. V. Pettila с соавт. [40] сообщили, что частота развития переломов у беременных женщин, получавших длительную терапию НФГ, составляла 3,6%, в то время как у получавших НМГ (далтепарин) развития переломов зафиксировано не было. T.C. Dahlman с соавт. [41] в своем исследовании отметили, что частота развития переломов у беременных женщин при использовании НФГ в средней суточной дозе 24500 МЕ на протяжении в среднем 17 нед составляет 2,2%. M. Monreal с соавт. [42] обнаружили 15%-ю частоту развития переломов позвонков у пациентов, длительно получавших НФГ, в то время как при длительной терапии НМГ она составила лишь 2,5%.

O. Gajic-Veljanoski с соавт. выполнили мета-анализ [43], объединивший 14 исследований (10 РКИ и 4 наблюдательных когортных исследования, из которых 3 – проспективные и одно – ретроспективное), изучавших влияние НМГ на МПК и переломы костей. Выявлено, что терапия НМГ в течение 3-6 мес не увеличивает риск развития переломов, однако более длительное воздействие (до 24 мес) может отрицательно повлиять на МПК, подвергая пациентов повышенному риску потери костной ткани и развития переломов и требуя постоянного мониторинга МПК.

Подводя итог, можно утверждать, что исследования, изучавшие влияние гепаринов на костную ткань, убедительно демонстрируют негативное влияние НФГ на костный метаболизм, увеличивающее риск развития остеопороза и переломов. НМГ ассоциирован с меньшим влиянием на костный метаболизм, меньшим риском развития остеопороза и переломов и более безопасен для костной ткани. Однако долгосрочное использование НМГ (>6 мес) может оказать отрицательное влияние на костную ткань и требует контроля МПК.

Влияние АВК на костный метаболизм, минеральную плотность кости и риск развития переломов

Основной механизм, с помощью которого АВК оказывают влияние на костный метаболизм, реализуется при проявлении биологической активности представителей группы – антикоагулянтном действии путем угнетения γ-карбоксилирования ряда остатков глутаминовой кислоты в К-зависимых факторах свертывания II, VII, IX и X. При этом угнетают также и процессы γ-карбоксилирования в остеокальцине – К-зависимом белке костного матрикса, играющем важную роль в формировании костной ткани. Известно, что карбоксилированный остеокальцин (Gla-Oc) связывается с гидроксиапатитом кости и накапливается в костном матриксе. Неполное γ-карбоксилирование остеокальцина сопровождается низким сродством последнего к костному матриксу и его высвобождением в кровь. Ряд исследователей выделяют также косвенное влияние на костную ткань диетических ограничений, принятых у пациентов, использующих АВК [44-50].

Влияние АВК на костную ткань было продемонстрировано в ряде исследований. В проспективном наблюдательном исследовании S.A. Jamal с соавт. [9] изучался риск развития остеопороза у 6201 женщины в постменопаузе. В результате 2-х летнего наблюдения было выявлено, что как у женщин, принимавших АВК – варфарин (n=149), так и у не использовавших его пациенток (n=6052) показатели МПК бедра (0,748±0,11 г/см^2 и 0,736±0,11 г/см^2, соответственно) и пяточной кости (0,384±0,08 г/см^2 и 0,376±0,08 г/см^2, соответственно) были схожи. Через 3,5 года наблюдения риск развития переломов также

был сопоставим в группе наличия/отсутствия терапии варфарином (относительный риск [ОР] 1,0; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,60-1,7).

M. Avgeri с соавт. [51] проводили оценку маркеров костного обмена и МПК у 23 детей, получавших длительную терапию АВК, по сравнению с группой контроля (n=25). В результатах исследования было отмечено, что у детей, принимавших АВК, были повышены уровни маркеров костной резорбции, а уровни маркеров костеобразования были ниже, чем у детей группы контроля. Также у 52% пациентов группы АВК были выявлены признаки остеопении. Статистический анализ результатов исследования показал, что длительная терапия АВК является независимым предиктором изменения уровней маркеров костного метаболизма, что позволяет предположить, что длительная терапия АВК может вызвать остеопению у детей с последующим риском развития остеопороза в более зрелом возрасте.

В другом исследовании типа «случай-контроль», в которое было включено 70 пациентов с ревматической болезнью сердца, подвергнутых механическому протезированию клапанов и длительно получавших варфарин (>1 года), продемонстрировано негативное влияние АВК на МПК. Z. Rezaieyazdi с соавт. [52] наблюдали статистически значимое снижение МПК поясничного отдела позвоночника у пациентов группы АВК по сравнению с группой контроля (n=103), и сформулировали заключение о необходимости мониторирования этого показателя с профилактическим применением кальция и витамина D при длительной терапии АВК.

В систематическом обзоре A. Tufano с соавт. [10] рассмотрены результаты 9 поперечных исследований, посвященных изучению влияния длительной (более 1 года) терапии АВК (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион) на МПК у взрослых. Авторы пришли к выводу о том, что длительное применение этих препаратов может быть связано с клинически значимым снижением МПК и увеличением риска развития переломов. Было рекомендовано учитывать эти эффекты АВК в терапии пациентов, особенно – при наличии у них сопутствующих факторов риска развития остеопороза и переломов, а также у женщин и лиц пожилого возраста.

Ассоциация между терапией АВК и повышенным риском развития переломов позвонков и ребер была обнаружена в популяционном ретроспективном когортном исследовании P.J. Caraballo с соавт. [53]. В исследование были включены 572 женщины в возрасте ⩾35 лет, принимавшие оральные антикоагулянты непрямого действия (варфарин или дикумарол) по причине ВТЭ, период наблюдения составил 6314 человек-лет. Риск развития переломов был оценен путем сравнения новых переломов с числом, ожидаемым от половозрастных и возрастных показателей заболеваемости для общей популяции. В результате исследования было обнаружено, что использование АВК в течение 12 мес и более было независимым предиктором переломов позвонков (p=0,009) и переломов ребер (p=0,02). Оценка риска развития переломов в зависимости от длительности терапии АВК выявила, что риск переломов позвонков возрастал с 2,4 (95%ДИ 1,6-3,4) при продолжительности антикоагулянтной терапии до 3 мес до 3,6 (95%ДИ 2,5-4,9) при терапии от 3 до 12 мес и до 5,3 (95%ДИ 3,4-8,0) при терапии в течение 12 мес и более. Риск переломов ребер возрастал с 1,6 (95%ДИ 0,9-2,7), до 1,6 (95%ДИ 0,9-2,6) и до 3,4 (95%ДИ 1,8-5,7) в периоды до 3 мес, от 3 до 6 мес и от 12 мес и более, соответственно.

В другом ретроспективном когортном исследовании B.F. Gage с соавт. [54], в которое были включены данные 4461 пациента, получавших длительную терапию варфарином (⩾1 года), авторы наблюдали статистически значимую ассоциацию между развитием остеопоротических переломов и применением варфарина у мужчин (отношение шансов [ОШ] 1,63; 95%ДИ 1,26-2,10), но не у женщин (ОШ 1,05; 95%ДИ 0,88-1,26). Кроме того, было обнаружено, что у пациентов обоего пола, получавших варфарин менее 1 года, риск развития остеопоротических переломов статистически значимо не повышался (ОШ 1,03; 95%ДИ 0,82-1,29).

В 2018 г. был опубликован метаанализ, выполненный W. Fiordellisi с соавт. [55] и включивший 23 исследования (8 проспективных когортных исследований, 7 ретроспективных когортных исследования, 3 исследования типа «случай-контроль», 4 кросс-секционных исследования и одно РКИ). Анализируя результаты, исследователи не обнаружили различий в рисках развития переломов в группах АВК и контроля, в том числе, и в отношении риска развития переломов определенных костей (бедро, позвоночник, запястье и ребро). Не было отмечено различий в группах пациентов мужского пола, а также у больных, принимающих АВК более 1 года. Однако были выявлены ассоциации более высокого риска переломов с возрастом более 65 лет (ОШ 1,07; 95%ДИ 1,01-1,14) и женским полом (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,02-1,21), хотя сила этих ассоциаций была невелика.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что АВК, по-видимому, приводят к снижению МПК, особенно у пациентов, находящихся на длительной (более 1 года) терапии этой группой препаратов. Поэтому у этих больных необходимы мониторинг МПК, а также профилактический прием кальция и витамина D. Однозначной связи риска развития переломов на фоне терапии АВК в настоящее время

не выявлено, однако полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований.

Влияние ПОАК на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и риск развития переломов

R. Gigi с соавт. [56] провели исследование влияния ПОАК на костную ткань с использованием модели культуры клеток *in vitro,* полученную из линии остеобластных клеток человека SaOS-2. Обрабатывая клетки в течение 24 ч различными концентрациями ривароксабана, исследователи проводили анализ на синтез ДНК и активность креатинкиназы и щелочной фосфатазы, а после обработки в течение 21 дня – показателей МПК. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ривароксабан ингибировал синтез ДНК клетками до 60%, этот эффект был дозозависимым (0,01-50 мкг/мл). В той же степени и также дозозависимо была ингибирована и активность креатинкиназы, активность щелочной фосфатазы ингибировалась до 30%. Через 21 день после обработки исследователи обнаружили, что остеобластная минерализация не была затронута. Полученные данные свидетельствовали о том, что ривароксабан оказывал ингибирующее действие только на первую стадию костеобразования, не оказывая влияния на более поздние стадии – минерализацию кости, то есть, производил преходящее ингибирование костеобразования. Чуть позже эти же авторы провели исследование влияния ривароксабана на реакцию клеточной линии SaOS-2 на остеобластомодулирующие гормоны. Полученные результаты позволяют предположить, что ривароксабан может оказывать ингибирующее действие не только на ранних стадиях формирования костной ткани, но и влиять на стимулирующие эффекты костных модулирующих гормонов, механизмы действия которых пока неясны [57].

T. Winkler с соавт. [58] провели исследование по изучению влияния прямого ингибитора тромбина (мелагатрана) на остеобласты человека в сравнении с НФГ и НМГ (далтепарин). Проводилась оценка количества клеток, синтеза белка, активности митохондрий и щелочной фосфатазы, а также синтеза коллагена I типа в первичной культуре остеобластов. В результате наблюдений были получены результаты, свидетельствующие о меньшем ингибирующем действии мелагатрана на остеобласты человека *in vitro* по сравнению с далтапарином или НФГ, последний продемонстрировал наиболее выраженное влияние на клеточный метаболизм [58]. Полученные результаты позволили авторам высказать предположение, что прямые ингибиторы тромбина могут помочь предотвратить гепарин-индуцированные негативное влияние на метаболизм костной ткани.

В исследовании Y. Morishima с соавт. [59] изучалось влияние варфарина и эдоксабана на сывороточную концентрацию общего остеокальцина, γ-карбоксилированного остеокальцина (Gla-Oc) и недокарбоксилированного остеокальцина (Glu-Oc) у крыс. Животным перорально вводили варфарин или эдоксабан, а через 24 ч получали образцы сыворотки и плазмы крови для измерения остеокальцина и протромбинового времени. В результате исследования было обнаружено, что варфарин в дозе 1 мг/кг заметно повышал сывороточный уровень Glu-Oc, незначительно увеличивал уровень общего остеокальцина и значительно снижал уровень Gla-Oc в сыворотке крови по сравнению с контрольными крысами. Эдоксабан в дозе 1 мг/кг (средняя рекомендуемая доза) и 54 мг/кг (доза, увеличивающая протромбиновое время в 2,25 раза) не оказывал влияния на уровни общего остеокальцина, Glu-Oc и Gla-Oc. Результаты исследования позволяют предположить, что, в отличие от варфарина, использование эдоксабана даже в дозах, превышающих рекомендованные для реализации его антитромботической активности, не оказывает влияния на продукцию Gla-Oc, а, следовательно, использование препарата ассоциировано с более низким риском неблагоприятного воздействия на здоровье костей. Однако, G.N. Solayar с соавт. [60], обрабатывая культуру остеобластов человека различными концентрациями ривароксабана (0,013, 0,13, 1,3 и 13 мкг/мл) или эноксапарина (1, 10 и 100 мкг/мл) обнаружили, что и ривароксабан, и эноксапарин могут угнетать функции остеобластов, оцениваемые по активности щелочной фосфатазы, не оказывая при этом отрицательного действия на их жизнеспособность. Было обнаружено, что угнетение функции остеобластов было связано со снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) остеокальцина, фактора транскрипции Runx2 (Runt-related transcription factor 2 – ключевой фактор дифференцировки остеобластов) и остеогенного фактора BMP-2 (bone morphogenetic proteins – остеогенный фактор роста). В свою очередь H. Pilge с соавт. [61] оценивали влияние ривароксабана и эноксапарина на экспрессию остеогенных маркерных генов, опосредованную мРНК, поверхностных рецепторов, а также дифференцировочную способность первичных мезенхимальных стромальных клеток человека в процессе их остеогенной дифференцировки. Результаты исследования продемонстрировали, что эноксапарин, но не ривароксабан, значительно увеличивал пролиферацию мезенхимальных стромальных клеток в течение первой недели остеогенной дифференцировки при подавлении остеогенных маркерных генов, участвующих в остеогенной дифференцировке, экспрессии поверхностных рецепторов и кальцификации. Полученные

результаты позволили предположить, что ривароксабан, по-видимому, превосходит эноксапарин на ранних стадиях заживления костей *in vitro*, не оказывая ингибирующего влияния на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных в процессе остеогенеза [61].

Оценка влияния ПОАК ривароксабана на костный метаболизм (минеральный обмен костной ткани), а также на кальцификацию сосудов и дисфункцию сосудистого эндотелия была выполнена S. Namba с соавт. [62] при переходе от терапии варфарином к терапии ривароксабаном у 21 пациента с ФП, получавших лечение варфарином в течение 12 и более мес. У всех пациентов назначение варфарина было изменено на ривароксабан (10 или 15 мг/сут). Исследование показало, что переход с варфарина на ривароксабан у пациентов с ФП сопровождался увеличением маркеров костеобразования и снижением маркеров костной резорбции. Так, было отмечено статистически значимое повышение уровня bALP по сравнению с исходным уровнем (с 12,5±4,6 до 13,4±4,1 Ед/л, p< 0,01) и статистически значимое снижение сывороточного уровня недокарбоксилированного остеокальцина (с 9,5±5,0 до 2,7±1,3 нг/ мл, p< 0,01) [62].

Представляет интерес работа O.A.M. Abd El-Ghafar с соавт. [63], обнаруживших, что апиксабан, реализуя основное терапевтическое действие, ингибируя фактор Ха, ингибирует также внутриклеточный сигнальный путь JAK2-STAT3 (janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3, янус-киназа 2/сигнальный преобразователь и активатор транкрипции 3). Известно, что JAK2-STAT3 относится к провоспалительным сигнальным путям, регулирующим функциональное состояние иммунокомпетентных клеток и задействованным в патогенезе ряда иммуновоспалительных заболеваний, в том числе – ревматоидного артрита. В свою очередь, одним из наиболее ранних рентгенологических признаков ревматоидного артрита является периартикулярный остеопороз. Иммуновоспалительные нарушения при ревматоидном артрите оказывают непосредственное влияние на ремоделирование костной ткани, угнетая костеобразование путем снижения образования и активности остеобластов и интенсифицируя резорбцию костной ткани путем повышения дифференцировки и активности остеокластов. Установлено, что снижение МПК, а также увеличение маркеров костной резорбции (гидроксипролина, пиридинолина и др.) коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности ревматоидного артрита, а показатель МПК рассматривается качестве маркера тяжести воспалительного процесса и прогрессирования болезни. В исследовании было показано, что использование апиксабана у крыс сопровождалось обратным развитием воспалительного процесса в тканях коленного сустава, купированием воспалительного отека и восстановлением поврежденной надкостницы. Результаты исследования позволяют говорить о непосредственном противовоспалительном действии апиксабана на суставную ткань, а также опосредованном протективном эффекте препарата в отношении костной ткани, что имеет особую важность при сочетании ФП с иммуновоспалительными заболеваниям – факторами риска остеопороза.

К настоящему времени сведения о влиянии ПОАК на МПК весьма ограничены. Поэтому большой интерес представляют опубликованные совсем недавно результаты исследования, выполненного H.K. Huang с соавт. [64]. В этом исследовании изучалась возможная взаимосвязь между приемом ПОАК и варфарина и развитием остеопороза. Пациенты с ФП (n=17008), включенные в исследование, были распределены на 2 равные группы по 8504 пациента: группу ПОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан) и группу варфарина. Средний период наблюдения составил 2,1 года. В результате исследования было выявлено, что в группе ПОАК риск развития остеопороза был статистически значимо ниже, чем в группе варфарина (отношение рисков [RR] 0,82; 95%ДИ 0,68–0,97; p=0,024]. Снижение риска развития остеопороза по сравнению с варфарином было отмечено в подгруппах апиксабана (RR 0,38; 95%ДИ 0,22-0,66; p<0,001) и ривароксабана (RR 0,68; 95%ДИ 0,55-0,83; p<0,001), но не в подгруппе дабигатрана (RR 1,04; 95%ДИ 0,85-1,27; p=0,689). Также было выявлено, что более низкий риск развития остеопороза в группе ПОАК, по сравнению с группой варфарина, был у женщин (RR 0,79; 95%ДИ 0,64-0,98; p=0,029) и у пациентов в возрасте ⩾65 лет (RR 0,81; 95%ДИ 0,67-0,98; p=0,029). В свою очередь анализ показателей в группе ПОАК выявил, что в сравнении с дабигатраном как апиксабан (RR 0,39; 95%ДИ 0,22-0,67; p<0,001), так и ривароксабан (RR 0,63; 95%ДИ 0,50-0,80; p<0,001) были связаны с более низким риском развития остеопороза. Статистически значимых различий в риске развития остеопороза при сравнении апиксабана и ривароксабана отмечено не было (RR 0,72; 95%ДИ 0,38-1,34; p= 0,298). Полученные результаты позволили исследователям прийти к заключению, что у пациентов с ФП использование ПОАК ассоциировано с более низким риском развития остеопороза по сравнению с варфарином.

C. Treceno-Lobato с соавт. [65], изучая развитие нежелательных побочных реакций у 334 пациентов, принимающих АВК (аценокумарол или варфарин) или ПОАК (апиксабан, эдоксабан, ривороксабан или дабигатран), выявили, что на фоне приема АВК остеопороз был одной из наиболее часто встречающихся нежелательных лекарственных реакций.

Развитие остеопороза было зарегистрировано в 11 случаях использования АВК и ни в одном ПОАК, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования именно этого класса антикоагулянтов у пациентов с риском остеопоротических переломов.

Взаимосвязь приема ПОАК (дабигатрана) с риском развития переломов у пациентов с ФП в сравнении с варфарином была исследована W.C. Lau с соавт. [66]. Исследователи показали, что применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с более низким риском развития переломов. Группа исследователей H.K. Huang с соавт. [67], уже упоминавшаяся ранее, также изучила влияние ПОАК на риск развития переломов, проведя ретроспективный анализ данных 19414 пациентов с ФП, получавших ПОАК (апиксабан, ривароксабан или дабигатран) или варфарин. Период наблюдения составил в среднем 2,4 года. В результате у пациентов с ФП, принимавших ПОАК, был отмечен более низкий риск развития переломов (RR 0,84; 95%ДИ 0,77-0,93; p<0,001), чем у больных, лечившихся варфарином. Кроме того, прием каждого из анализируемых ПОАК (особенно, апиксабана и ривароксабана) также был ассоциирован со статистически значимо меньшим риском переломов в сравнении с варфарином: дабигатран – RR 0,88 (95%ДИ 0,78-0,99; p=0,027), апиксабан – RR 0,67 (95%ДИ 0,52-0,87; p=0,003), ривароксабан – RR 0,81 (95%ДИ 0,72-0,90; p<0,001). Также было обнаружено, что терапия всеми тремя ПОАК была связана с более низким риском переломов позвонков (RR 0,75; 95%ДИ 0,65-0,86; p <0,001), апиксабаном – с более низким риском перелома бедренной кости (RR 0,53; 95%ДИ 0,30-0,94; p=0,029), а ривароксабаном – с более низким риском перелома плечевой кости/предплечья/запястья (RR 0,78; 95%ДИ 0,62-0,98; p=0,030) [67].

Механизмы, с помощью которых ПОАК могут оказывать влияние на костный метаболизм, изучены недостаточно. К настоящему времени известны результаты немногочисленных доступных исследований, общая идея которых заключается в том, что использование ПОАК оказывает мягкое воздействие на метаболические процессы в костной ткани [56-62], не приводящее к клинически значимому снижению костной массы и развитию переломов. Более мягкое действие на костный метаболизм и отсутствие антагонистического действия на витамин K-зависимые факторы остеогенеза обуславливает ассоциацию ПОАК с более низким риском развития остеопороза и остеопоретических переломов, характеризуя ПОАК как группу, более безопасную для костной ткани по сравнению с АВК.

Заключение

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, наиболее часто встречающихся в старших возрастных группах, ассоциированным с высокими показателями летальности, инвалидизации и снижения качества жизни, что в большинстве случаев обусловлено развитием сердечно-сосудистых осложнений ФП, прежде всего, тромбоэмболических.

Антикоагулянты представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, давно и успешно используемую в лечении и профилактике тромбоэмболических состояний. Преимущество тех или иных представителей группы определяется как эффективностью, так и безопасностью препаратов в отношении влияния на свертывающую систему крови, а также в отношении других нежелательных побочных реакций, в том числе – влияния на костную ткань.

Данные литературы свидетельствуют об ассоциации антикоагулянтных лекарственных средств с развитием/усугублением остеопороза и его осложнений. Учет остеотропного патологического действия антикоагулянтов представляется особенно важным в свете предполагаемого частого сочетания ФП и остеопороза, распространение которых увеличивается с возрастом. Развитие/усугубление остеопороза, остеопоретических переломов способно ухудшить прогноз у пациентов с ФП, сводя на нет врачебные терапевтические усилия.

Известно, что влияние на костную ткань (костный метаболизм, МПК, переломы) различных антикоагулянтов неодинаково. Существующие данные убедительно демонстрируют нетагивное влияние на костную ткань НФГ, а механизмы, объясняющие пагубное остеотропное влияние гепарина, выяснены и продемонстрированы в многочисленных экспериментах. По сравнению с НФГ влияние НМГ на костную ткань представляется более безопасным, что делает его предпочтительным для использования в лечебно-профилактических целях. Несмотря на то, что АВК оказывают значительное влияние на костный метаболизм и, в частности, на остеокальцин, имеющиеся данные, демонстрирующие влияние АВК на МПК и переломы, являются противоречивыми. Тем не менее, по совокупности результатов исследований было сформулировано предупреждение о необходимости мониторинга МПК и профилактического приема кальция и витамина D при длительном использовании (более 1 года) представителей группы.

На сегодняшний день наиболее безопасными среди антикоагулятнов как в отношении костного метаболизма, так и в отношении МПК и переломов являются ПОАК. Безопасность этих представителей группы в сравнении с другими антикоагулянтами была

продемонстрирована в экспериментах *in vivo, in vitro*, изучена в РКИ, мета-анализах, представлена в систематических обзорах. Сравнение различных ПОАК между собой показало, что апиксабан и ривароксабан обладают большей безопасностью в отношении развития остеопороза, а противовоспалительный эффект апиксабана способен оказать протективное действие на костную ткань при сочетании ФП с иммуноопосредованными заболеваниями, в частности, ревматоидного артрита – фактором риска остеопороза.

Безопасность антикоагулянтов в отношении костной ткани должна быть принята во внимание и учтена при назначении терапии ФП, где использование ПОАК должно быть предпочтительным для лиц с остеопорозом и остеопоретическими переломами, а также для лиц с высоким риском развития последних.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company . Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Piran S., Schulman S. Management of venous thromboembolism: An update. Thromb J. 2016;14:107-15. DOI:10.1186/s12959-016-0107-z.
2. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
3. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.
4. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549.
5. Flaker G.C., Eikelboom J.W., Shestakovska O., et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. Stroke. 2012;43:3291-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.664144.
6. Brandjes D.P., Heijboer H., Buller H.R., et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327:1485-9. DOI:10.1056/NEJM199211193272103.
7. Kelman A., Lane N.E. The management of secondary osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:1021-37. DOI:10.1016/j.berh.2005.06.005.
8. Borgelt L.M., Fixen D.R. Osteoporosis and Osteomalacia. In: Tisdale J.E., Miller D.A., eds. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 1119-33.
9. Jamal S.A., Browner W.S., Bauer D.C., Cummings S.R. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Ann Intern Med. 1998;128:829-32. DOI:10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00006.
10. 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; 41:382-8. DOI:10.1055/s-0034-1543999.
11. Nelson-Piercy C. Hazards of heparin: Allergy, Heparin-Induced thrombocytopenia and osteoporosis. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1997;11:489-509. DOI:10.1016/S0950-3552(97)80024-7.
12. Alban S. Adverse effects of heparin. Handb Exp Pharmacol. 2012;207:211-63. DOI:10.1007/978-3-642-23056-1_10.
13. Schulman S., Hellgren-Wangdahl M. Pregnancy, heparin and osteoporosis. Thromb Haemost. 2002;87:180-1.
14. Barbour L.A., Kick S.D., Steiner J.F., et al. A prospective study of Heparin-Induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994;170:862-9. DOI:10.1016/S0002-9378(94)70299-3.
15. Muir J.M., Andrew M., Hirsh J., et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone *in vivo*. Blood. 1996;88:1314-20. DOI:10.1182/blood.V88.4.1314.bloodjournal8841314.
16. Muir J.M., Hirsh J., Weitz J.I., et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and Low-Molecular weight heparin on cancellous bone in rats. Blood. 1997;89:3236-42. DOI:10.1182/blood.V89.9.3236.
17. Shaughnessy S.G., Young E., Deschamps P., Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. Blood. 1995;86:1368-73. DOI:10.1182/blood.V86.4.1368.bloodjournal8641368.
18. Handschin A.E., Trentz O.A., Hoerstrup S.P., et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts *in vitro*. Br J Surg. 2005;92:177-83. DOI:10.1002/bjs.4809.
19. Osip S.L., Butcher M., Young E., et al. Differential effects of heparin and low molecular weight heparin on osteoblastogenesis and adipogenesis *in vitro*. Thromb Haemost. 2004;92:803-10. DOI:10.1160/TH04-03-0199.
20. Bhandari M., Hirsh J., Weitz J.I., et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Thromb Haemost. 1998;80:413-7. DOI:10.1055/s-0037-1615222.
21. Irie A., Takami M., Kubo H., et al. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. Bone. 2007;41:165-74. DOI:10.1016/j.bone.2007.04.190.
22. Melissari E., Parker C.J., Wilson N.V., et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. Thromb Haemost. 1992;68: 652-6.
23. Vik A., Brodin E., Sveinbjornsson B., Hansen J.B. Heparin induces mobilization of osteoprotegerin into the circulation. Thromb Haemost. 2007;98:148-54.
24. Dahlman T.C., Sjoberg H.E., Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1315-20. DOI:10.1016/S0002-9378(13)90457-9.
25. Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.F., et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. Thromb Haemost. 1996;75:254-7.
26. Nelson-Piercy C., Letsky E.A., de Swiet M. Low-Molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. Am J Obstet Gynecol. 1997;176:1062-8. DOI:10.1016/S0002-9378(97)70403-4.
27. Casele H.L., Laifer S.A. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. J Matern Fetal Med. 2000;9:122-5.
28. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-Molecular-Weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-7. DOI:10.1182/blood-2005-02-0626.
29. Lefkou E., Khamashta M., Hampson G., Hunt B.J. Review: Low-Molecular-Weight Heparin-Induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity? Lupus. 2010;19:3-12. DOI:10.1177/0961203309353171.
30. Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M., et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: Low molecular weight heparin versus control. Hum Reprod. 2004;19:1211-4. DOI:10.1093/humrep/deh115.
31. Pettila V., Leinonen P., Markkola A., et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. Thromb Haemost. 2002;87:182-96. DOI:10.1055/s-0037-1612970.
32. 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;77:249-54. DOI:10.1016/j.maturitas.2013.11.003.
33. Wawrzynska L., Tomkowski W.Z., 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;33:64-7. DOI:10.1159/000073848.
34. Bernis C. Mineral bone density variation in hemodialysis patients: Nonfractioned heparin (NFH) versus low molecular weight heparin (LMWH). Nephrol Dial Transplant. 1997;12:1789.
35. Lai K.N., Ho K., Cheung R.C., et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. Int J Artif Organs. 2001;24:447-55. DOI:10.1177/03913988010240070 8.
36. 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;26:190-7. DOI:10.1016/j.avsg.2011.04.008.
37. Grassman E.D., Leya F., Fareed J. et al. A randomized trial of the low Molecular-Weight heparin certoparin to prevent restenosis following coronary angioplasty. J Invasive Cardiol. 2001;13:723-8.
38. Monreal M., Olive A., Lafoz E., del Rio L. Heparins, coumarin, and bone density. Lancet. 1991;338:706. DOI:10.1016/0140-6736(91)91292-3.
39. Grzegorzewska A.E., Mlot-Michalska M. Low molecular weight heparins and antiplatelet drugs, and bone mineral density in dialysis patients. Adv Perit Dial. 2008;24:125-31.
40. Pettila V., Kaaja R., Leinonen P., et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. Thromb Res. 1999;96:275-82. DOI:10.1016/S0049-3848(99)00110-3.

41. 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;168:1265-70. DOI:10.1016/0002-9378(93)90378-V.
42. Monreal M., Lafoz E., Olive A., et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. Thromb Haemost. 1994;71:7-11. DOI:10.1055/s-0038-1642376.
43. Gajic-Veljanoski O., Chai W., Prakesh S., Cheung A.M. 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;31:947-57. DOI:10.1007/s11606-016-3603-8.
44. Karsenty G., Olson E.N. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-Organ Communication. Cell. 2016;164:1248-56. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.043.
45. Price P.A., Williamson M.K. Effects of warfarin on bone. Studies on the vitamin K-dependent protein of rat bone. J Biol Chem. 1981;256:12754-9.
46. Ferriere K., Rizzoli R. Anticoagulants and osteoporosis [in French]. Rev Med Suisse. 2007;3: 1508-11.
47. Pearson D.A. Bone health and osteoporosis: The role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. Nutr Clin Pract. 2007;22:517-44. DOI:10.1177/0115426507022005517.
48. Vermeer C. Vitamin K: The effect on health beyond coagulation - An overview. Food Nutr Res. 2012;56:5329. DOI:10.3402/fnr.v56i0.5329.
49. Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Vermeer C. Vitamin K: The coagulation vitamin that became omnipotent. Thromb Haemost. 2007;98:120-5. DOI:10.1160/TH07-04-0266.
50. Szulc P., Arlot M., Chapuy M.C., et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res. 1994;9:1591-5. DOI:10.1002/jbmr.5650091012.
51. Avgeri M., Papadopoulou A., Platokouki H., et al. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children under Long-Term oral anticoagulant therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30:592-7. DOI:10.1097/MPH.0b013e31817541a8.
52. Rezaieyazdi Z., Falsoleiman H., Khajehdaluee M. et al. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. Int J Rheum Dis. 2009;12:130-5. DOI:10.1111/j.1756-185X.2009.01395.x.
53. Caraballo P.J., Heit J.A., Atkinson E.J., et al. Long-Term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. Arch Intern Med. 1999;159:1750-6. DOI:10.1001/archinte.159.15.1750.
54. Gage B.F., Birman-Deych E., Radford M.J., et al. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. Arch Intern Med. 2006;166:241-6. DOI:10.1001/archinte.166.2.241.
55. 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;34:304-11. DOI:10.1007/s11606-018-4758-2.
56. 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;53:446-50. DOI:10.3109/03008207.2012.711867.
57. 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 SaSO2. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;135:67-70. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.01.006.
58. Winkler T., Perka C., Matziolis D., Matziolis G. 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.
59. 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;131:59-63. DOI:10.1016/j.thromres.2012.08.304.
60. Solayar G.N., Walsh P.M., Mulhall K.J. 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.
61. Pilge H., Fröbel J., Mrotzek S.J. et al. Effects of thromboprophylaxis on mesenchymal stromal cells during osteogenic differentiation: An in-vitro study comparing enoxaparin with rivaroxaban. BMC Musculoskelet. Disord 2016;17:108. DOI:10.1186/s12891-016-0966-2.
62. 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;32:977-82. DOI:10.1007/s00380-017-0950-2.
63. Abd El Ghafar O.A.M.A., Helal G.K., Abo-Yousef A.M. Apixaban exhibits anti-arthritic effects by inhibiting activated factor X-mediated JAK2/STAT3 and MAPK phosphorylation pathways. Inflammopharmacol 2020. DOI:10.1007/s10787-020-00693-8.
64. Huang H.K., Liu P.P.S., Hsu J.Y. et al. Risk of Osteoporosis in Patients цith Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. J Am Heart Assoc 2020;9:e013845. DOI:10.1161/JAHA.119.013845.
65. Treceno-Lobato C., Jimenez-Serrania M.I., Martinez-Garcia R. et al. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. Semin. Thromb. Hemost 2019;45:196-204.
66. Lau W.C., Chan E.W., Cheung C.L. et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA 2017;317:1151-8. DOI:10.1001/jama.2017.1363.
67. Huang H.-K., Liu P.P.-S., Hsu J.-Y. et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. European Heart Journal. 2020;0:1-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz952.

About the Authors:
Olga D. Ostroumova *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University*
Irina V. Goloborodov *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Сведения об Авторах
Остроумова Ольга Дмитриевна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет*
Голобородова Ирина Васильевна *– к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им А.И. Евдокимова*