

Мостбауер Г.В.¹ , Карасевська Т.А.¹ , Антоненко Л.П.², Руденко Ю.В.¹ , Безродний А.Б.¹ ¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

Вплив пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини (систематичний огляд літератури)

For citation: Pain, joints, spine. 2023;13(3):201-209. doi: 10.22141/pjs.13.3.2023.386

Резюме. Актуальність. Остеопороз є актуальним питанням сьогодення, оскільки впливає на якість і тривалість життя хворих, підвищує ризик низькоенергетичних переломів, що призводить до значних медичних, соціальних і економічних проблем. Однією з причин розвитку вторинного остеопорозу є застосування антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів, використання яких зростає. **Метою** цього систематичного огляду був аналіз літературних даних стосовно впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини, ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень з метою поліпшення поінформованості лікарів різного фаху. **Матеріали та методи.** Огляд наукової літератури проводили на основі аналізу міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus за період 2013–2023 рр., але з нього не виключали основні роботи, опубліковані раніше. Пошук здійснювали два незалежні автори. Для аналізу було відібрано 160 джерел, з них використано 53, які відповідали критеріям пошуку. **Результати.** Аналіз наукових робіт продемонстрував, що вплив антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів на кісткову тканину та ризик розвитку низькоенергетичних переломів суперечливий. При порівнянні антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів показано, що при використанні останніх спостерігали менший ризик розвитку малотравматичних переломів. **Висновки.** Більшість досліджень продемонстрували несприятливий вплив антагоністів вітаміну К на стан кісткової тканини. При прийомі нових пероральних антикоагулянтів спостерігали нижчий ризик переломів, ніж при використанні антагоністів вітаміну К, зокрема варфарину. З огляду на проаналізовані дані літератури рекомендовано при призначенні антагоністів вітаміну К чи нових пероральних антикоагулянтів також оцінювати ризик виникнення низькоенергетичних переломів.

Ключові слова: антагоністи вітаміну К; варфарин; остеопороз; низькоенергетичні переломи; нові пероральні антикоагулянти; систематичний літературний огляд

Вступ

Остеопороз є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки впливає на якість і тривалість життя та призводить до значних медичних, соціальних і економічних збитків [1, 2]. Захворювання характеризується порушенням мікроархітектури кісткової тканини зі зменшення кількості та/або якості трабекул і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [3]. Розрізняють первинний (інволюційний/постменопаузальний) і вторинний остеопороз, який розвивається внаслідок прийому лікарських препаратів, хвороб ендокринної системи, захворювань крові, нирок, шлунково-кишкового тракту тощо [4]. Вторинний остеопороз, викликаний прийомом ліків, не є рідкістю [3]. Як відомо, за умови остеопорозу підвищується

ризик низькоенергетичних переломів [1], які все частіше спостерігаються через значне постаріння населення [2], вони є причиною інвалідності й погіршення якості життя [3], призводять до зростання захворюваності та смертності (особливо в осіб літнього віку), що є значним соціально-економічним тягарем [5]. Варто підкреслити, що зменшити частоту виникнення атравматичних переломів можливо, але лише невелика частка осіб з групи ризику обстежується й отримує антиостеопоротичне лікування [1].

Однією з причин розвитку вторинного остеопорозу та зростання ризику низькоенергетичних переломів є прийом антагоністів вітаміну К (АВК), зокрема варфарину й нових пероральних антикоагулянтів (НПАК) [6, 7]. Ці препарати широко використовують для профі-

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мостбауер Г.В., к.м.н., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: mostbauer@gmail.com

For correspondence: H.V. Mostbauer, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mostbauer@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

лактики й лікування тромбоемболічних ускладнень [8, 9], а збільшення їх застосування зумовлює важливість оцінки безпеки їх прийому [9]. Незважаючи на вивчення протягом тривалого часу впливу антикоагулянтів на кісткову тканину, основні механізми досі залишаються до кінця не з'ясованими [8]. Оскільки ці препарати зазвичай призначають літнім пацієнтам, уразливим як до фібриляції передсердь (ФП), так і до малотравматичних переломів, знання можливих наслідків прийому АВК, зокрема варфарину й НПАК, щодо ризику розвитку остеопорозу надзвичайно важливе [10].

Мета нашого огляду — систематичний аналіз літературних даних стосовно впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини, ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень з метою поліпшення поінформованості лікарів різних спеціальностей.

Матеріали та методи

Огляд наукової літератури проводили на ґрунті аналізу міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus за ключовими словами «антагоністи вітаміну К»; «варфарин»; «остеопороз»; «низькоенергетичні переломи»; «нові пероральні антикоагулянти»; «систематичний огляд». Він охоплював 2013–2023 рр., але з нього не виключали основні роботи, які були опубліковані раніше. Пошук здійснювали два незалежні автори. Для аналізу було відібрано 160 джерел, з них використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

Результати

Вплив антагоністів вітаміну К на стан кісткової тканини

Варфарин і НПАК широко використовуються з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, зокрема, й при фібриляції передсердь (ФП) [11, 12], і для лікування тромбоемболічних подій [8]. Відомо, що варфарин та інші АВК пригнічують утворення вітамін-К-залежних факторів згортання крові, а вітамін К є важливим кофактором, необхідним для γ -карбоксілювання вітамін-К-залежних білків, включно з факторами згортання крові, остеокальцином (Bone Gla Protein, BGP, ключовий фактор формування кісткової матриці), матричним Gla-білком (MGP, інгібітор кальцифікації м'яких тканин у стінці судин) і білком Gas6 (запобігає апоптозу гладком'язових клітин судин) [13–16]. АВК перешкоджають γ -карбоксілюванню вітамін-К-залежних білків, тому спричиняють пригнічення активації білків кісткової тканини, зокрема остеокальцину, основного білка неколагенового кісткового матриксу [13]. Відомо, що остеокальцин зазнає посттрансляційного γ -карбоксілювання для активації кальцій-зв'язувальної функції білка, якому властива значна спорідненість із гідроксиапатитом і кальцієм. Остеокальцин діє як стимулятор диференціації та мінералізації кістки завдяки підвищенню активності фактора транскрипції родини Runx2 і лужної фосфатази. У разі недостатності вітаміну К або зниження активності ферменту вітамін-К-залежної карбокси-

лази остеокальцин може бути недокарбоксілюваним (ucOC) і мати нижчу спорідненість із гідроксиапатитом і спроможність зв'язуватися з кальцієм [14]. Окрім того, остеокальцин вважається маркером активності остеобластів, формування кісткової тканини й загальом її метаболізму [17]. Роль остеокальцину в кістковому матриксі є складною та залишається до кінця не з'ясованою [18].

Встановлено, що АВК підвищують циркулюючі рівні ucOC [12, 19], що може призводити до погіршення кількості та якості кісткової тканини, зниження МЩКТ і збільшення ризику переломів [13, 20]. До того ж зміна рівня вітамін-К-залежного матричного білка MGP (відомий як потужний інгібітор кальцифікації артерій і остеопорозу) під впливом терапії варфарином, ймовірно, може впливати на мінеральний метаболізм кістки, кальцифікацію судин і дисфункцію їх ендотелію. Таким чином, зниження рівня вітаміну К у крові може призводити до розвитку остеопорозу, кальцифікації судин і пригнічення ангиогенезу [12].

Окрім наведених вище білків наразі відомі й інші вітамін-К-залежні протеїни, серед яких білки, що впливають на стан кісткової тканини, як-от: специфічний білок блокування росту-6 (growth arrest-specific protein 6, Gas6), білок, багатий на Gla (GRP), який бере участь у ремодельованні кісткової тканини й мінералізації судин; періостин і періостиноподібний фактор, два багаті на пролін білки Gla та два трансмембранні білки Gla, кістковий Gla-білок [21]. Дані літератури свідчать про те, що вітамін К також сприяє формуванню кістки та пригнічує її резорбцію [22], отже, впливає на кісткову тканину не тільки через зміну рівня Gla-білків. До того ж вітамін К позитивно впливає на формування кісткової тканини шляхом збільшення диференціації остеобластів і зниження апоптозу остеоцитів [23]. Крім того, вітамін К регулює позаклітинну мінералізацію матриці через γ -глутамілкарбоксілювання [24] та зменшує резорбцію кісткової тканини шляхом пригнічення диференціації остеокластів [23].

Відомо також, що варфарин не тільки погіршує вітамін-К-залежний баланс кальцію, але й порушує синергізм дії з вітаміном D у процесі формування кісткової тканини [25]. Однак питання про те, чи впливають такі зміни в синтезі білків кісткового матриксу при прийомі АВК на ризик переломів чи МЩКТ, залишається відкритим [8, 11, 26]. При порівнянні даних пацієнтів, які приймали варфарин, з тими, хто його не застосовував, отримані протилежні результати щодо впливу на кісткову тканину та частоту переломів. Одні науковці не продемонстрували зв'язку між прийомом варфарину й розвитком остеопорозу та низькоенергетичних переломів [27, 28], і навпаки, інші дослідники таку асоціацію встановили [29–31].

У дослідженні, проведеному В.Ф. Gage та співавт. за участі 4461 пацієнта із ФП (тривалість прийому варфарину > 1 року), скориговане відношення шансів (ВШ) переломів становило 1,25 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,06–1,48) порівняно з даними осіб, які не приймали варфарин. Незалежними предикторами низькоенер-

гетичних переломів були: збільшення віку (ВШ = 1,63; 95% ДІ: 1,47–1,80) на десятиліття; високий ризик падіння (ВШ = 1,78; 95% ДІ: 1,42–2,21); гіпертиреоз (ВШ = 1,77; 95% ДІ: 1,16–2,70); нервово-психічні захворювання (ВШ = 1,51; 95% ДІ: 1,28–1,78); зловживання алкоголем (ВШ = 1,50; 95% ДІ: 1,01–2,24). Фактори, для яких виявлений знижений ризик низькоенергетичних переломів, включали: афроамериканську расу (ВШ = 0,30; 95% ДІ: 0,18–0,51); чоловічу стать (ВШ = 0,54; 95% ДІ: 0,46–0,62) і застосування β -адреноблокаторів (ВШ = 0,84; 95% ДІ: 0,70–1,00) [30]. Ці дані підтверджують результати популяційного фармакоепідеміологічного дослідження типу «випадок — контроль». Після коригування поточне використання АВК асоціювалося з підвищеним ризиком будь-якого перелому (ВШ = 1,10; 95% ДІ: 1,03–1,18) [29]. А.Н. Abdulameer та співавт. встановили, що пацієнти, які приймали варфарин, вдвічі частіше мали вищий ризик остеопорозу порівняно з контрольною групою (КГ). Також встановлена негативна кореляція МЩКТ з віком та прийомом більшої дози варфарину й позитивна — з індексом маси тіла [31], що узгоджується з даними S. Yokoama та співавт.: за умови застосування варфарину встановлено вірогідний зв'язок з остеопорозом незалежно від статі [2]. За даними іншого дослідження, довгострокова терапія варфарином пов'язана із втратою МЩКТ і кальцифікацією судин у пацієнтів віком 60–80 років з артеріальною гіпертензією. Як маркери кісткового метаболізму визначали кісткову лужну фосфатазу (VAP), ucOC і ліганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). У групі пацієнтів, які приймали варфарин протягом принаймні 12 місяців, рівні ucOC ($10,3 \pm 0,8$ проти $3,4 \pm 0,9$ нг/мл; $p < 0,01$), RANKL ($0,60 \pm 0,06$ проти $0,37 \pm 0,05$ нг/мл; $p = 0,007$) були вірогідно вищими, ніж у КГ. Окрім того, індекс реактивної гіперемії, що відображає функцію ендотелію, був значно нижчим у пацієнтів, які приймали варфарин ($1,48 \pm 0,11$ проти $1,88 \pm 0,12$; $p = 0,017$) [12]. Метою іншого перехресного дослідження було вивчення впливу довгострокового (у середньому 10 років) використання аценокумаролу на МЩКТ. Встановлено, що довгострокова антикоагуляція аценокумаролом вірогідно знижувала концентрацію остеокальцину порівняно з показниками в КГ ($4,94 \pm 2,22$ проти $10,68 \pm 4,5$ нг/мл; $p < 0,001$), але не впливала на інші маркери кісткового метаболізму чи МЩКТ [32].

Протилежні результати були отримані N. Veronese та співавт. [33]. Відповідно до результатів цього дослідження АВК не підвищували проспективно оцінений ризик переломів (після коригування) порівняно з групою медичного контролю (із захворюваннями) і не знижували МЩКТ. Результати дослідження, проведеного D. Misra та співавт. за участі понад 20 000 пацієнтів із ФП, показали, що тривале застосування варфарину літніми людьми (≥ 65 років) не пов'язане з підвищеним ризиком низькоенергетичних переломів стегнової кістки, тіл хребців і кісток передпліччя: при застосуванні варфарину ≥ 1 року відносний ризик (ВР) = 0,92

(95 % ДІ: 0,77–1,10), а при прийомі ≥ 3 років ВР = 1,12 (95 % ДІ: 0,88–1,43) [28]. Також за даними метааналізу [27] 23 досліджень не отримано підвищення ризику переломів у пацієнтів, які приймали АВК порівняно з КГ (об'єднане ВШ = 1,01; 95% ДІ: 0,89–1,14) або з тими пацієнтами, які застосовували НПАК (об'єднане ВШ = 0,95; 95% ДІ: 0,78–1,15). Однак при прийомі АВК порівняно з КГ ризик переломів був незначно підвищений у жінок (об'єднане ВШ = 1,11; 95% ДІ: 1,02–1,21) і у осіб ≥ 65 років (об'єднане ВШ = 1,07; 95% ДІ: 1,01–1,14).

Варто зазначити, що клінічні дослідження мали певні обмеження, як-от: різна тривалість лікування варфарином, відмінності досліджуваних популяцій, оцінка МЩКТ і переломів у різних ділянках скелета [26].

Вплив нових пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини

Застосування НПАК значно розширило можливості антикоагулянтної терапії [34]. НПАК, включно з інгібіторами тромбіну або інгібіторами фактора Ха (дабігатран, апіксабан, ривароксабан і едоксабан), рекомендовані, зокрема, як препарати першої лінії для тромбопрофілактики у хворих на ФП [25]. До того ж прийом НПАК асоціювався з меншим ризиком ішемічного інсульту/системної емболії та великої кровотечі порівняно з варфарином [35]. З часу широкого використання НПАК у людей літнього віку дослідження ризику переломів при їх прийомі стало важливою клінічною проблемою [36]. Проте механізми впливу НПАК на кістковий метаболізм не з'ясовані [11]. Оскільки НПАК не впливають на метаболізм вітаміну К [15], зокрема й на остеокальцин, чи підвищують вони ризик переломів, остаточно ще не визначено [25].

Варто відзначити, що власне ФП визначається як самостійний фактор ризику низькоенергетичних переломів і смерті після перелому. Протягом періоду спостереження (у середньому 48 міс.) частота переломів була вищою у пацієнтів з ФП порівняно з хворими без ФП (3,20 проти 2,18 на 100 людино-років відповідно). У багатфакторному регресійному аналізі Кокса ФП асоціювалася з переломом незалежно від інших факторів ризику (скориговане ВР = 1,21; 95% ДІ: 1,0–1,41; $p = 0,03$). Рівень смертності після перелому був значно вищим у пацієнтів з ФП, ніж у хворих без ФП (скориговане ВР = 1,92; 95% ДІ: 1,35–3,27; $p = 0,016$). У пацієнтів з ФП літній вік, жіноча стать, недостатня маса тіла (індекс маси тіла $< 18,5$ кг/м²), знижена фізична активність (вправи < 3 разів на тиждень), інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, застосування тiazидних діуретиків, седативних засобів та вищі показники за шкалою CHA2DS2-VASc (≥ 2 бали) були пов'язані з більшою частотою переломів [37].

Деякі дослідження продемонстрували, що НПАК не впливають на кістковий метаболізм, зокрема, й на збільшення ризику переломів кісток порівняно з варфарином [6, 7, 36, 38, 39] і не спричиняють розвитку остеопорозу [38]. Ці дані підтверджені результатами мультиметодологічного аналізу, відповідно до якого ви-

користання варфарину, а не НПАК вірогідно пов'язане з розвитком остеопорозу незалежно від статі [2]. Водночас існують дослідження, які не виявили вірогідної різниці у ризику виникнення переломів при прийомі варфарину і НОАК [35, 40, 41].

У табл. 1 наведені результати досліджень щодо впливу на стан кісткової тканини й ризик низькоенергетичних переломів при застосуванні АВК і НПАК.

Дослідження на тваринах зв'язку НПАК з розвитком остеопорозу показали, що НПАК чинять менший негативний вплив на стан кісткової тканини, ніж варфарин [15, 19, 46]. Експериментальне дослідження на щурах продемонструвало перевагу дабігатрану над варфарином щодо маркерів ремоделювання кісткової тканини. Гістоморфометричний аналіз стегнової кістки та хребців показав вірогідне зменшення об'єму кістки

Таблиця 1. Порівняння впливу АВК і НПАК на стан кісткової тканини й ризик низькоенергетичних переломів

Автори дослідження, рік публікації	Тип дослідження	Кількість пацієнтів	Антикоагулянти	Результати
Lucenteforte E. та співавт., 2017 [41]	Когортне дослідження	16 850 хворих з ФП	14,5 % пацієнтів приймали прямі інгібітори фактора Ха, 7,6 % — дабігатран і 77,7 % — варфарин	Не виявлено вірогідних відмінностей щодо зв'язку з переломами при порівнянні НПАК з варфарином. Однак при прийомі варфарину частота переломів була значно вищою у жінок і осіб віком ≥ 75 років
Bengtson L.G. та співавт., 2017 [40]	Аналіз даних бази MarketScan, США, 2009–2012 рр.	145 666 хворих із ФП	32 918 пацієнтів приймали дабігатран, 3301 — ривароксабан, 109 447 — варфарин	Після багатофакторного коригування не виявлено відмінностей ризику переломів стегнової кістки/таза (скориговане ВР = 1,02; 95% ДІ: 0,80–1,30) у пацієнтів, які приймали дабігатран порівняно з варфарином
Gu Z.C. та співавт., 2018 [36]	Систематичний огляд і метааналіз 12 рандомізованих контрольованих досліджень	89 549 хворих з ФП і венозною тромбоемболією	44 816 пацієнтів отримували НПАК, 44 733 — варфарин	Застосування НПАК асоційовано з меншим ризиком переломів порівняно з варфарином, але з відносно низьким абсолютним зниженням ризику (ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,73–0,93, $p = 0,001$)
Wu X. та співавт., 2021 [25]	Метааналіз 10 досліджень	474 249 хворих з ФП	НПАК і АВК	У пацієнтів, які приймали НПАК, порівняно з тими, хто використовував АВК, спостерігали зниження ризику будь-яких переломів (ВР = 0,80; 95% ДІ: 0,70–0,91) незалежно від статі. При прийомі НПАК відмічали зниження ризику остеопоротичних переломів (ВР = 0,63; 95% ДІ: 0,47–0,84) порівняно з тими, хто отримував АВК
Khanra D. та співавт., 2021 [7]	Метааналіз 10 досліджень	321 844 хворі з ФП	148 751 пацієнт приймав АВК, 173 093 — НПАК	При прийомі НПАК порівняно з АВК спостерігали значно менший ризик остеопоротичних переломів (ВШ = 0,77; 95% ДІ: 0,70–0,86). Ймовірність їх розвитку була найвищою для АВК і найнижчою для апіксабану
H.K. Huang та співавт., 2020 [43]	Ретроспективне когортне дослідження	17 008 хворих із ФП	8504 пацієнти приймали НПАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан), 8504 — варфарин	Порівняно з варфарином прийом НПАК асоціювався зі зниженням ризику остеопорозу (скориговане ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,68–0,97)
Huang H.K. та співавт., 2021 [44]	Систематичний огляд і метааналіз 29 досліджень	388 209 хворих	НПАК, варфарин	Пацієнти, які отримували НПАК, мали нижчий ризик переломів, ніж ті, хто приймав варфарин (об'єднаний ВР = 0,84; 95% ДІ: 0,77–0,91; $p < 0,001$), з низькою гетерогенністю ($I^2 = 38,9\%$)
Tsai S.H.L. та співавт., 2022 [45]	Метааналіз 31 дослідження	455 343 хворі з ФП і венозною тромбоемболією	НПАК, варфарин	Порівняно з варфарином ризик будь-яких переломів був найнижчим при застосуванні апіксабану (ВР = 0,59; 95% ДІ: 0,48–0,73), надалі за зростанням: ривароксабану (ВР = 0,72; 95% ДІ: 0,60–0,86), едоксабану (ВР = 0,88; 95% ДІ: 0,62–1,23) і дабігатрану (ВР = 0,90; 95% ДІ: 0,75–1,07)
Xie X. та співавт., 2022 [6]	Метааналіз 6 досліджень	351 208 хворих з ФП	НПАК, варфарин	Пацієнти, які отримували НПАК, мали нижчий ризик будь-яких переломів порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин (ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,74–0,91). Аналіз щодо кожного окремого НПАК показав, що апіксабан і ривароксабан пов'язані з меншим ризиком будь-яких переломів порівняно з варфарином (ВР = 0,75; 95% ДІ: 0,60–0,92, і ВР = 0,79; 95% ДІ: 0,71–0,88 відповідно)

та значне розділення трабекул у шурів, які отримували варфарин. При аналізі кісткової тканини хребців трабекулярне число було вищим у шурів, які отримували дабігатран. Активність остеобластів і параметри резорбції були подібними у групах, за винятком глибини максимальної ерозії, яка була більшою у шурів, які отримували варфарин, що може свідчити про вищу активність остеокластів. Лікування варфарином також асоціювалося з підвищеною швидкістю формування кісткової тканини/кісткової поверхні, при цьому посилення обміну кісткової тканини характеризувалося збільшенням циклів ремоделювання з підвищеною активністю остеокластів. Ці результати свідчать про те, що дабігатран має кращий профіль безпеки щодо стану кісткової тканини порівняно з варфарином, оскільки останній призводить до зменшення розміру та структури трабекул, посилення швидкості обміну кісткової тканини та зменшення мінералізації. Потенційно такі відмінності можуть зумовлювати меншу частоту переломів у пацієнтів, які приймають дабігатран. Окрім того, не було виявлено відмінностей між експериментальними групами щодо відкладення кальцію в аорті чи клубових артеріях [15].

Результати іншого експериментального дослідження показали, що ривароксабан не погіршував консолідацію переломів стегнових кісток у шурів. У групі лікування ривароксабаном у зоні перелому реєстрували більшу кісткову мозоль і незначне підвищення крайової МЩКТ порівняно з КГ [46]. Також встановлено, що едоксабан не впливав на продукцію Gla-остеокальцину у шурів [19].

Цікавими є результати деяких клінічних досліджень, що порівнювали вплив НПАК і варфарину на біохімічні показники ремоделювання кісткової тканини. Зміна варфарину на ривароксабан була пов'язана зі збільшенням рівня маркерів формування кісткової тканини та зниженням рівня маркерів кісткової резорбції у пацієнтів з ФП. Також спостерігали значне підвищення рівня ВАР у сироватці порівняно з вихідним рівнем (від $12,5 \pm 4,6$ до $13,4 \pm 4,1$ ОД/л, $p < 0,01$) і навпаки — значне зниження рівня ucOC у сироватці крові (від $9,5 \pm 5,0$ до $2,7 \pm 1,3$ нг/мл, $p < 0,01$). Окрім того, отримано вірогідну негативну кореляцію між базовими значеннями та 6-місячними змінами рівня ucOC у групі з високим ucOC ($r = -0,97$, $p < 0,01$). Також продемонстровано зниження сироваткового рівня остеопонтину (з $268,3 \pm 46,8$ до $253,4 \pm 47,1$ нг/мл, $p < 0,01$), індексу аугментації та швидкості поширення пульсової хвилі після 6 місяців лікування ривароксабаном (з $33,9 \pm 18,4$ до $24,7 \pm 18,4$ %, $p = 0,04$; з $1638,8 \pm 223,0$ до $1613,0 \pm 250,1$ м/с, $p = 0,03$ відповідно) [16]. У дослідженні С. Тресесо-Lobato та співавт. встановлено зв'язок із прийомом АВК (особливо аценокумаролу) і остеопорозом, чого не знайдено при застосуванні НПАК (коефіцієнт помилкових результатів, $FDR < 0,001$) [38]. Ці дані підтверджують результати ретроспективного когортного дослідження, проведеного на Тайвані. Продемонстровано, що прийом НПАК асоційований з нижчим ризиком остео-

порозу, ніж при застосуванні варфарину. Окрім того, значно нижчий ризик розвитку остеопорозу спостерігали у підгрупах, які отримували ривароксабан (скориговане ВР = 0,68; 95% ДІ 0,55–0,83) та апіксабан (скориговане ВР = 0,38; 95% ДІ 0,22–0,66), але не в підгрупі дабігатрану (скориговане ВР = 1,04; 95% ДІ 0,85–1,27) [43].

За даними рандомізованого контрольованого дослідження *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)*, при прийомі високих доз едоксабану порівняно з варфарином спостерігали зниження ризику переломів (ВР = 0,88; 95% ДІ: 0,75–1,03) у пацієнтів з ФП та підвищенням ризиком падіння [47]. Результати іншого випробування показали зниження ризику переломів при лікуванні дабігатраном, ривароксабаном і апіксабаном порівняно з варфарином [10].

У когортному дослідженні вивчали вплив варфарину й НОАК (дабігатрану етексилат, ривароксабан і апіксабан) у 167 275 пацієнтів із ФП. При використанні регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, скоригованої за багатьма параметрами, встановлено, що пацієнти, які перебували на прийомі НПАК, порівняно з тими, хто приймав варфарин, мали менший ризик переломів, що потребували госпіталізації (ВР = 0,87; 95% ДІ: 0,79–0,96), і всіх клінічних переломів (ВР = 0,93; 95% ДІ: 0,88–0,98), тоді як зв'язок із переломами стегнової кістки (ВР = 0,91; 95% ДІ: 0,78–1,07) не був статистично значущим. При порівнянні окремих НПАК із варфарином кращі результати були отримані для апіксабану (для переломів стегнової кістки: ВР = 0,67; 95% ДІ: 0,45–0,98; для переломів, що потребували госпіталізації: ВР = 0,60; 95% ДІ: 0,47–0,78; для всіх переломів: ВР = 0,86; 95% ДІ: 0,75–0,98). Таким чином, використання НОАК, зокрема апіксабану, порівняно з варфарином було пов'язане з меншим ризиком переломів. Необхідно зазначити, що цей зв'язок був більш виражений у хворих з остеопорозом. Враховуючи потенційний несприятливий вплив варфарину на здоров'я кісток, такі результати свідчать про те, що слід з обережністю призначати варфарин пацієнтам з ФП та високим ризиком переломів [11]. Ці висновки про те, що варфарин пов'язаний із більшим ризиком переломів порівняно з НПАК, узгоджуються з даними ретроспективного когортного дослідження, проведеного в Гонконзі, які продемонстрували вищий ризик переломів при застосуванні варфарину, ніж дабігатрану, у пацієнтів з ФП. Результати регресійного аналізу Пуассона показали, що застосування дабігатрану було пов'язане зі значно нижчим ризиком низькоенергетичних переломів порівняно з варфарином (0,7 проти 1,1 на 100 людино-років; різниця абсолютних ризиків (*absolute risk difference, ARD*) на 100 людино-років –0,68 (95% ДІ: від –0,38 до –0,86); коефіцієнт частоти захворюваності 0,38 (95% ДІ: 0,22–0,66)). Зв'язок із нижчим ризиком переломів був статистично значущим в осіб з падіннями, переломами або обома в анамнезі (дабігатран проти варфарину, 1,6 проти 3,6 на 100 людино-ро-

ків; ARD на 100 людино-років $-3,15$ (95% ДІ: від $-2,40$ до $-3,45$); коефіцієнт частоти захворюваності $0,12$ (95% ДІ: $0,04-0,33$) [39].

При порівнянні різних НПАК у популяційному когортному дослідженні після 2-річного спостереження не отримано вірогідних відмінностей частоти остеопорозу, переломів тіл хребців чи стегнової кістки серед тих пацієнтів із ФП, хто отримував дабігатран, ривароксабан або апіксабан. Проте аналіз у підгрупах показав, що хворі, які приймали дабігатран, мали вищу частоту остеопорозу та переломів стегнової кістки порівняно тими, хто застосовував ривароксабан і апіксабан (у випадках супутнього захворювання периферичних артерій або перелому стегнової кістки в анамнезі, p для взаємодії: $0,004$ та $0,03$ відповідно) [48]. Дані інших досліджень і метааналізів підтверджують нижчий ризик будь-яких переломів та низькоенергетичних переломів при застосуванні НПАК порівняно з варфарином у пацієнтів з ФП [49–51]. Проте P. Mongkhon та співавт. при порівнянні НПАК не спостерігали жодних відмінностей щодо ризику переломів [49]. Цікаві результати отримали науковці, які показали сприятливий вплив НПАК на остеогенез і ендотеліальну функцію. L. Dalle Carbonare та співавт. продемонстровано суттєве підвищення експресії остеогенних генів RUNX2 (5,5-кратне збільшення, $p < 0,05$) і SPARC (2,6-кратне збільшення, $p < 0,05$) через три місяці після початку терапії НПАК [52].

Протилежні результати отримані у перехресному обсерваційному дослідженні, у якому показано, що АВК та НПАК негативно впливають на кісткову тканину. Пацієнти, які приймали ці антикоагулянти, мали нижчу МЩКТ і показник якості кісткової тканини (*trabecular bone score* — TBS) порівняно з КГ. Цей негативний вплив на кісткову тканину був більш виражений при застосуванні варфарину, але також спостерігався і при прийомі НПАК. Середній показник TBS прогресивно знижувався від КГ до групи пацієнтів, які приймали НПАК, і до тих, хто використовував варфарин ($1,32 \pm 0,112$, $1,264 \pm 0,138$ і $1,203 \pm 0,112$ од. відповідно; $p < 0,001$) [42].

Слід відзначити, що у випадках, коли призначення інших антикоагулянтів є можливим варіантом, докази щодо впливу варфарину на стан кісткової тканини, хоч і суперечливі, можуть бути використані при виборі антикоагулянту: варфарин чи НПАК. Як зазначено вище, вплив варфарину на кісткову тканину пов'язаний зі зниженням МЩКТ і підвищеним ризиком переломів, але питання, чи різні антикоагулянти негативно впливають на кісткову тканину, залишаються зоною невизначеності [15, 26, 34, 46]. Відсутність суттєвого впливу НПАК на розвиток остеопорозу дає підстави вважати їх безпечнішими, ніж АВК [12, 38]. Наведені вище результати зумовлюють необхідність проведення рандомізованих контрольованих досліджень для подальшого з'ясування впливу НПАК (при порівнянні з АВК) на стан кісткової тканини, оскільки наразі неможливо зробити висновок через розрізнені докази й обмеження досліджень [53]. Окрім того, слід мати на увазі, що

кожний НПАК може чинити свій власний вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини, а не тільки не мати АВК-негативного ефекту [43].

Висновки

Дані літератури щодо впливу АВК і НПАК на метаболізм кісткової тканини, ризик виникнення остеопорозу та низькоенергетичних переломів суперечливі. Більшість досліджень продемонстрували несприятливий вплив АВК на стан кісткової тканини. Так, АВК знижують МЩКТ і підвищують ризик переломів. При прийомі НПАК спостерігали нижчий ризик переломів, ніж при використанні варфарину. На сьогодні НПАК є безпечнішими щодо впливу на стан кісткової тканини порівняно з АВК, зокрема варфарином. При призначенні антикоагулянтної терапії вибір препарату повинен базуватися й на оцінці ризику низькоенергетичних переломів. Для пацієнтів, у яких високий ризик переломів і необхідне тривале лікування антикоагулянтами, НПАК є кращою альтернативою варфарину. Однак необхідні подальші дослідження щодо впливу АВК і НПАК на кістковий метаболізм, розвиток остеопорозу та його ускладнень.

Конфлікт інтересів та фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора. *Мостбайер Г.В.* — концепція і дизайн огляду, збір і аналіз отриманих даних, написання і редагування статті; *Карасевська Т.А.* — збір і аналіз отриманих даних, редагування статті; *Антоненко Л.П.* — аналіз отриманих даних та інтерпретація; *Руденко Ю.В.* — аналіз отриманих даних і редагування статті; *Безродний А.Б.* — оформлення і редагування статті.

References

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
2. Yokoyama S, Ieda S, Nagano M, et al. Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach. *Int J Med Sci.* 2020 Feb 4;17(4):471-479. doi: 10.7150/ijms.39523.
3. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022 Apr 24;11(9):2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
4. Povorozniuk VV, Grygoryeva NV, Dedukh NV, editors. Secondary osteoporosis: a monograph. Edited by: Kro-pyvnytskyi: Polium; 2021. 524 p. (in Ukrainian).
5. Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epide-

miology Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Apr;30(4):637-46. doi: 10.1002/jbmr.2393.

6. Xie X, Liu Y, Li J, et al. Fracture risks in patients with atrial fibrillation treated with different oral anticoagulants: a meta-analysis and systematic review. *Age Ageing.* 2022 Jan 6;51(1):afab264. doi: 10.1093/ageing/afab264.

7. Khanra D, Mukherjee A, Deshpande S, et al. A Network Meta-Analysis Comparing Osteoporotic Fracture among Different Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation. *J Bone Metab.* 2021 May;28(2):139-150. doi: 10.11005/jbm.2021.28.2.139.

8. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 24;20(21):5275. doi: 10.3390/ijms20215275.

9. Franchini M, Liembruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016 Mar;14(2):175-84. doi: 10.2450/2015.0096-15.

10. Huang HK, Liu PP, Hsu JY, et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2020 Mar 7;41(10):1100-1108. doi: 10.1093/eurheartj/ehz952.

11. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, et al. Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2020 Feb 1;180(2):245-253. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5679.

12. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA Clin.* 2015 Aug 12;4:76-80. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.08.002.

13. Watts NB. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2741-2746. doi: 10.1007/s00198-017-4171-4.

14. Nishkumay OI, Mostbauer HV, Alekseenko OO, Moskalenko KI, Lazarev PO, Shevchuk MI. Arterial stiffness, vascular calcification and osteoporosis – common mechanisms of interaction (literature review). *Pain, joints, spine.* 2022;12(2):81-91. (in Ukrainian). doi: 0.22141/pjs.12.2.2022.333.

15. Fusaro M, Dalle Carbonare L, Dusso A, et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *PLoS One.* 2015 Aug 4;10(8):e0133847. doi: 10.1371/journal.pone.0133847.

16. 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 Aug;32(8):977-982. doi: 10.1007/s00380-017-0950-2.

17. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Nov-Dec;20(6):846-852. doi: 10.4103/2230-8210.192914.

18. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone.* 2016 Jan;82:42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.

19. Morishima Y, Kamisato C, Honda Y, Furugohri T, Shibano T. 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 Jan;131(1):59-63. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.304.

20. Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, et al. Osteoblast-Specific γ -Glutamyl Carboxylase-Deficient Mice Display Enhanced Bone Formation With Aberrant Mineralization. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul;30(7):1245-54. doi: 10.1002/jbmr.2463.

21. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients.* 2020 Nov 25;12(12):3625. doi: 10.3390/nu12123625.

22. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Pre-clinical Studies. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 27;2018:4629383. doi: 10.1155/2018/4629383.

23. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Dec 12;57(18):3959-3970. doi: 10.1080/10408398.2016.1211616.

24. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine.* 2015 Mar;48(2):394-404. doi: 10.1007/s12020-014-0401-0.

25. Wu X, Hu L, Liu J, Gu Q. Association of Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists With Fractures in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jul 22;8:713187. doi: 10.3389/fcvm.2021.713187.

26. Trost S, Tesfaye N, Harindhanavudhi T. The interplay between bone and heart health as reflected in medication effects: A narrative review. *Womens Health (Lond).* 2023 Jan-Dec;19:17455057231165549. doi: 10.1177/17455057231165549.

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 Feb;34(2):304-311. doi: 10.1007/s11606-018-4758-2.

28. Misra D, Zhang Y, Peloquin C, Choi HK, Kiel DP, Neogi T. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporos Int.* 2014 Jun;25(6):1677-84. doi: 10.1007/s00198-014-2662-0.

29. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol.* 2007 Jun 12;118(3):338-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.022.

30. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 23;166(2):241-6. doi: 10.1001/archinte.166.2.241.

31. Abdulameer AH, Sulaiman SABS, Kader MBSA. An Assessment of Osteoporotic Conditions among Users and Non-Users of Warfarin: A Case-Control Study. *J Clin*

Diagn Res. 2017 Mar;11(3):OC21-OC24. doi: 10.7860/JCDR/2017/23829.9483.

32. Sawicka-Powierza J, Jablonska E, Ratajczak-Wrona W, et al. Bone Metabolism Markers and Bone Mineral Density in Patients on Long-Term Acenocoumarol Treatment: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2018 Oct 20;7(10):372. doi: 10.3390/jcm7100372.

33. Veronese N, Bano G, Bertozzo G, et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: results from a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1665-75. doi: 10.1111/jth.13052.

34. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):777-785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.

35. Chan YH, Lee HF, See LC, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. 2019 Sep;156(3):529-543. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.108.

36. Gu ZC, Zhou LY, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin at Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 10;9:348. doi: 10.3389/fphar.2018.00348.

37. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Effect of Atrial Fibrillation on the Incidence and Outcome of Osteoporotic Fracture- A Nationwide Population-Based Study. *Circ J*. 2018 Jul 25;82(8):1999-2006. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1179.

38. Treceño-Lobato C, Jiménez-Serranía MI, Martínez-García R, Corzo-Delibes F, Martín Arias LH. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Mar;45(2):196-204. doi: 10.1055/s-0038-1657783.

39. 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 Mar 21;317(11):1151-1158. doi: 10.1001/jama.2017.1363.

40. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017 Jun;69(6):868-876. doi: 10.1016/j.jcc.2016.08.010.

41. Lucenteforte E, Bettiol A, Lombardi N, Mugelli A, Vannacci A. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: An administrative database cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017 Oct;44:e30-e31. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.022.

42. Nalevaiko JZ, Marques JVO, Oliveira MF, et al. Bone density and quality in patients treated with direct-acting oral anticoagulants versus warfarin. *Bone*. 2021 Sep;150:116000. doi: 10.1016/j.bone.2021.116000.

43. Huang HK, Liu PP, Hsu JY, et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2):e013845. doi: 10.1161/JAHA.119.013845.

44. Huang HK, Peng CC, Lin SM, et al. Fracture Risks in Patients Treated With Different Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 6;10(7):e019618. doi: 10.1161/JAHA.120.019618.

45. Tsai SHL, Hu CW, Shao SC, et al. Comparative Risks of Fracture Among Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 23;9:896952. doi: 10.3389/fcvm.2022.896952.

46. Klüter T, Weuster M, Brüggemann S, et al. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 9;16:79. doi: 10.1186/s12891-015-0502-9.

47. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 13;68(11):1169-1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.

48. Kuo LT, Lin SJ, Wu VC, Chang JJ, Chu PH, Lin YS. Direct oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Apr 27;13:1759720X211011374. doi: 10.1177/1759720X211011374.

49. Mongkhon P, Fanning L, Wong KHTW, Man KKC, Wong ICK, Lau WCY. Non-vitamin K oral anticoagulants and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2021 Jan 27;23(1):39-48. doi: 10.1093/europace/eaab242.

50. Yang N, Zhao Y, Bai Z, et al. The association of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin and the risk of fractures for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2023 May;78(3):298-310. doi: 10.1080/00015385.2022.2030555.

51. Chen J, Lyu L, Shen J, Zeng C, Chen C, Wei T. The association of fracture risk in atrial fibrillation patients and long-term anticoagulant therapy category: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021 Jan 25;9:e10683. doi: 10.7717/peerj.10683.

52. 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 Mar 8;8(3):329. doi: 10.3390/jcm8030329.

53. 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 Dec 31;2019:2069176. doi: 10.1155/2019/2069176.

Отримано/Received 27.07.2023

Рецензовано/Revised 27.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2023 ■

Information about authors

H.V. Mostbauer, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mostbauer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

T.A. Karasevska, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 11karat@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

L.P. Antonenko, MD, PhD, Head of MNE "Kyiv city Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: kiev_okl@ukr.net

Iu.V. Rudenko, MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: msjuliavr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7274-9043>

A.B. Bezrodnyi, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andreybezrodny@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5755-7545>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. H.V. Mostbauer — concept and design of the review, collection and analysis of received data, writing of the article and editing the article; T.A. Karasevska — collection and analysis of received data, editing the article; L.P. Antonenko — analysis of received data and interpretation; Iu.V. Rudenko — analysis of received data and editing the article; A.B. Bezrodnyi — design and editing the article.

H.V. Mostbauer¹, T.A. Karasevska¹, L.P. Antonenko², Iu.V. Rudenko¹, A.B. Bezrodnyi¹

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*MNE "Kyiv city Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine*

Effects of oral anticoagulants on bone health (systematic literature review)

Abstract. Background. Osteoporosis is actually today's problem, as it affects the quality and length of life, and increases the risk of fragility fractures, which leads to significant medical, social, and economic problems. One of the reasons for the development of secondary osteoporosis is the use of vitamin K and new oral anticoagulants, the use of which is increasing. The purpose of this review was to analyze of literature data regarding the impact of oral anticoagulants on the bone state, the risk of osteoporosis and its complications in order to improve the awareness of doctors of various specialties. **Materials and methods.** The literature review was carried out based on the analysis of scientometric databases PubMed, Google Scholar, and Scopus using the keywords "vitamin K antagonists"; "warfarin"; "osteoporosis"; "osteoporotic fracture"; "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants"; "systematic review" for the period 2013-2023, but it did not exclude key works that were published earlier. The search was performed by two independent authors. 160 sources were selected for analysis, of

which 53 were used that met the search criteria. **Results.** The analysis of researches showed that the effects of vitamin K antagonists and new oral anticoagulants on bone and the risk of fragility fractures are controversial. Nevertheless, the new oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists seem to have a less negative effect on bone and the lowest risk of fragility fractures. The mechanism of such influence is still under examination. **Conclusions.** Most studies have demonstrated the adverse effects of vitamin K antagonists on bone health. A lower risk of fractures was observed with new oral anticoagulants than with vitamin K antagonists, in particular, warfarin. Taking into account the analyzed data of the literature, it is recommended to also assess the risk of fragility fractures when prescribing vitamin K antagonists or new oral anticoagulants.

Keywords: vitamin K antagonists; warfarin; osteoporosis; osteoporotic fracture; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; systematic literature review

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN.[®] JOINTS. SPINE

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 13, № 3, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 3, 2023

ISSN 2224-1507 (print)
ISSN 2307-1133 (online)

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації
остеопорозу, Української асоціації менопаузи,
андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи



Співзасновники:

ДУ «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби

v_ilijna@ukr.net

Рекомендується до друку та до поширення через
мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут
геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
від 26.09.2023 р., протокол № 7

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засоби масової інформації КВ № 25414-15054ПР.
Видано Міністерством юстиції України
07.06.2022 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,64
Зам. 2023-pjs-51. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)
http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

Заступники головного редактора
Генріх Реш (Відень, Австрія)
Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Науковий редактор
Дєдх Н.В. (Київ, Україна)

Мовний редактор
Кочубей Ю.І. (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних
Кошель Н.М. (Київ, Україна)

Редактор з наукової етики
Мартинюк Л.П. (Тернопіль, Україна)

Менеджер-редактор
Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія
Безруков В.В. (Київ, Україна)

Бистрицька М.А. (Київ, Україна)

Гнилорібов А.М. (Київ, Україна)

Головач І.Ю. (Київ, Україна)

Климовицький Ф.В. (Лиман, Україна)

Сулима В.С. (Івано-Франківськ, Україна)

Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)

Czerwinski E. (Краків, Польща)

Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)

Pludowski P. (Варшава, Польща)

Payer J. (Братислава, Словаччина)

Відповідальний секретар
Заверуха Н.В. (Київ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2023
© Українська асоціація остеопорозу, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

Зміст**Contents****Сторінка редактора**

Звернення головного редактора 127

Проблема номера

Григор'єва Н.В., Коваленко В.М., Корж М.О., Татарчук Т.Ф., Дєдх Н.В., Страфун С.С., Дубоссарська З.М., Проценко Г.О., Калашніков А.В., Мусієнко А.С., Регеда С.І., Єфіменко О.О., Чайківська Е.Ф.
 Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу.....128

Єна Л.М., Христофорова Г.М.
 Оцінка соціального, фізичного й ментального здоров'я літніх осіб під час війни в Україні155

Оригінальні дослідження

Зима А.М., Видерко Р.В., Кінча-Поліщук Т.А., Чеверда А.І., Чернуха Л.М., Гук Ю.М., Гайко О.Г., Магомедов О.М., Зотя А.В., Скуратов О.Ю.
 Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з артеріовенозними мальформаціями нижніх кінцівок165

Танасієнко П.В., Скобенко Є.О.
 Характеристика переломів кісток верхніх кінцівок у пацієнтів з COVID-19172

Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Іскра Н.І., Кушнір Г.П.
 Пошкодження хребта як компонент політравми в постраждалих унаслідок ДТП..179

Мазур І.П., Мазур П.В.
 Особливості стану здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу у пацієнтів з різною мінеральною щільністю (морфотипом) кісткової тканини187

Editor's Page

Letter of Editor-in-Chief127

Problem of This Issue

N.V. Grygorieva, V.M. Kovalenko, M.O. Korzh, T.F. Tatarchuk, N.V. Dedukh, S.S. Strafun, Z.M. Dubossarska, G.O. Protsenko, A.V. Kalashnikov, A.S. Musiienko, S.I. Regeda, O.O. Efimenko, E.F. Chaykivska
 Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis128

L.M. Yena, G.M. Khrystoforova
 Assessment of social, physical, and mental health of elderly people during the war in Ukraine155

Original Researches

A.M. Zyma, R.V. Vyderko, T.A. Kincha-Polishchuk, A.I. Cheverda, L.M. Chernukha, Yu.M. Guk, O.G. Haiko, O.M. Magomedov, A.V. Zotya, O.Yu. Skuratov
 Structural and functional state of bone in patients with arteriovenous malformations of the lower extremities.....165

Tanasiienko P.V., Skobenko Y.O.
 Particularities of upper extremity fractures in patients with COVID-19172

S.O. Guryev, V.A. Kushnir, N.I. Iskra, H.P. Kushnir
 Spinal cord injury as a component of polytrauma in road accident victims179

I.P. Mazur, P.V. Mazur
 Oral health, periodontal phenotype in patients with different mineral density (morphotypes) of bone tissue187

Клінічний випадок

*Балацька Н.І., Строй О.А., Гриневич І.В.,
Гусинін П.В., Медведєва О.П., Кирильчук К.Ю.*
Дерматоспараксійний тип
синдрому Елерса — Данло:
клінічний випадок195

Clinical Case

*N.I. Balatska, O.A. Stroi, I.V. Grynevych,
P.V. Husynin, O.P. Medvedieva, K.Yu. Kyrylchuk*
Dermatosparaxis type
of Ehlers-Danlos syndrome:
case report.....195

Огляди

*Мостбауер Г.В., Карасевська Т.А., Антоненко Л.П.,
Руденко Ю.В., Безродний А.Б.*
Вплив пероральних антикоагулянтів
на стан кісткової тканини
(систематичний огляд літератури)201

Reviews

*H.V. Mostbauer, T.A. Karasevska, L.P. Antonenko,
Iu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyi*
Effects of oral anticoagulants
on bone health
(systematic literature review).....201

**Конгреси, симпозіуми,
школи**

Купріненко Н.В.
Всесвітній конгрес IOF-ESCEO з остеопорозу,
остеоартриту та м'язово-скелетних
захворювань — 2023:
участь Української асоціації остеопорозу...210

**Congresses, Symposiums,
Schools**

N.V. Kuprinenko
IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis,
Osteoarthritis and Musculoskeletal
Diseases — 2023: the Ukrainian Association
of Osteoporosis participation.....210

Шановний читачу!

Час невпинно летить уперед, і у твоїх руках вже третє число нашого журналу у цьому році. Незважаючи на складні будні, виклики кривавої війни, яка забирає життя як кращих синів України, що виборюють її свободу і незалежність на полі бою, так і цивільного населення у різних куточках нашої Батьківщини, ми продовжуємо працювати і гартувати нашу перемогу.

Наш журнал продовжує підтримувати медичну спільноту України, публікуючи як новітні настанови, актуальні оригінальні наукові дослідження, так і матеріали з клінічної практики.

Низку публікацій цього числа журналу відкривають українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу. Тринадцять вчених з 11 провідних наукових установ України, які є визнаними експертами в Україні та світі з великим досвідом вивчення цієї проблеми, пропонують вашій увазі алгоритми менеджменту пацієнтів з постменопаузальним остеопорозом — найбільш поширеним типом системного остеопорозу. Це вже другі українські рекомендації, опубліковані на шпальтах нашого журналу у цьому році, і сподіваємось, вони стануть у нагоді лікарям різного фаху, які опікуються пацієнтами з остеопорозом.

Ще однією не менш важливою публікацією рубрики «Проблема номера» є стаття наших колег геронтологів, присвячена оцінці соціального, фізичного й ментального здоров'я літніх осіб під час війни в Україні. На жаль, негативні демографічні тенденції останніх років в Україні призводять до збільшення частки населення старших вікових груп, а виклики війни негативно впливають як на якість життя осіб літнього віку, так і на показники виживаності.

Рубрику «Оригінальні дослідження» відкриває стаття колег травматологів-ортопедів, присвячена структурно-функціональному стану кісткової тканини у хворих з артеріовенозними мальформаціями нижніх кінцівок. Унікальний клінічний матеріал дозволив авторам не тільки комплексно проаналізувати мінеральну щільність кісткової тканини у хворих з цією рідкою патологією, але й оцінити особливості показників кісткового метаболізму, що є ґрунтовною підставою для розробки у подальшому алгоритмів ведення хворих із судинними мальформаціями нижніх кінцівок з урахуванням структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Рубрику «Оригінальні дослідження» продовжують ще дві роботи від колег травматологів-ортопедів. Одна з них присвячена аналізу переломів кісток верхніх кінцівок у пацієнтів під час пандемії COVID-19, інша — аналізу пошкоджень хребта як компонента політравми в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод. Обидві теми однаково актуальні та цікаві. У першій статті автори демонструють зміну розподілу локалізації переломів, пов'язану зі змінами способу життя, які відбулись під час пандемії COVID-19, і аналізують виклики, що постали в організації медичної допомоги хворим. У другій статті детально проаналізовано особливості пошкоджень хребта при дорожньо-транспортних травмах, що має не тільки важливе практичне значення для травматологів-ортопедів, але й формує завдання для організації належної травматологічної допомоги хворим, зважаючи на те, що травматизм посідає провідні позиції в частоті та негативних медико-соціальних наслідках серед неінфекційних захворювань, особливо в осіб працездатного віку.

Крім того, у цій рубриці ви знайдете цікаву й корисну для стоматологічної спільноти роботу, присвячену особливостям стану здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу в осіб з різним морфотипом кісткової тканини. Двадцять років тому в Україні вперше була опублікована монографія, присвячена зв'язку остеопорозу із захворюваннями пародонта, сьогодні дослідження вийшли на новий науковий рівень з використанням сучасних методів діагностики та комплексної оцінки.

У рубриці «Клінічний випадок» читач зможе зйти для себе цікаву інформацію щодо надзвичайно рідкого, але інвалідизуючого типу синдрому Елерса — Данло. Важливо, що на шпальтах журналу лікарі діляться унікальними даними щодо органних синдромів та захворювань, які можуть стати викликом у менеджменті таких хворих.

У рубриці «Огляди» ви маєте можливість ознайомитись із сучасним аналітичним літературним оглядом щодо впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини. Ятрогенний остеопороз, пов'язаний із використанням різних класів лікарських засобів, залишається викликом для багатьох лікарів, тому знання особливостей негативного впливу певних антикоагулянтів на стан кісткової тканини є вкрай цінними.

Це число журналу завершує репортаж із Всесвітнього конгресу IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань, що відбувся цього року у Барселоні, де Українська асоціація остеопорозу, незважаючи на війну в Україні, брала активну участь і разом з презентацією наукових досліджень акцентувала увагу на ознайомленні світової спільноти з викликами, що постають перед українськими лікарями та пацієнтами. Сьогодні перед нами постають завдання не тільки збереження якості проведення наукових досліджень у складних умовах війни, але й широкого ознайомлення світової спільноти з новими викликами, спричиненими війною, потребами пацієнтів та суспільства. Отже, не зупиняймося! Досліджуємо, лікуємо, донатимо та волонтеримо! Підтримуємо колег та пацієнтів! Віримо в Збройні сили України і нашу перемогу! Слава Україні!

*З повагою, головний редактор журналу,
президент Української асоціації остеопорозу,
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва* ■