

Остеопороз у мужчин: особенности лечения

Беловол А.Н., док.мед.н., профессор, заведующий кафедрой

академик НАМН Украины

Князькова И.И. док.мед.н., профессор

Цыганков А.И. канд.мед.н

кафедра клинической фармакологии,

Харьковский национальный медицинский университет

Рассмотрены вопросы своевременной профилактики патологического снижения МПКТ, фармакологического и нефармакологического воздействия для предупреждения возникновения переломов костей. Показано, что профилактика и терапия остеопороза должны проводиться на фоне полноценной диеты, содержащей необходимое количество кальция и витамина D. Описаны результаты клинических исследований по лечению остеопороза у мужчин: алендронатом, ризедронатом, золедроновой кислотой, терипаратидом и деносумабом. Выбор терапевтического агента должен быть индивидуальным и учитывать такие факторы, как наличие переломов в анамнезе, тяжесть остеопороза (по T-критерию), риск переломов бедра, паттерн МПКТ кортикальных и губчатых костей, сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: остеопороз, витамин D, кальций, алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, терипаратид, деносумаб, ибандронат, стронция рanelат.

Остеопороз – хроническое системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим уменьшением костной массы за счет преобладания процессов костной резорбции и/или уменьшения костеобразования, что приводит к нарушению микроархитектоники кости, снижению ее прочности и развитию переломов [1]. Несмотря на достигнутый прогресс в понимании механизмов развития, принципов диагностики, профилактики и терапии остеопороза, заболевание зачастую остается недиагностированным и не лечится [2], особенно у мужчин [3]. В мире насчитывается более 200 млн больных остеопорозом, однако диагноз устанавливается лишь в 25% случаев [4]. В то же время распространенность остеопороза продолжает повышаться в связи с ростом продолжительности жизни, выявлением большего числа этой патологии вследствие более частых измерений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин с болью в спине и, возможно, в результате изменений в питании и образе жизни, негативно влияющих на метаболизм кальция и костной ткани [5].

Как правило, развившийся перелом является первым клиническим проявлением заболевания [1]. Для остеопороза наиболее характерны компрессионные переломы позвонков и следующие переломы периферического скелета: дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра (шейки либо чрезвертельной области), а также шейки плеча. Наиболее тяжелыми осложнениями остеопороза являются переломы проксимального отдела бедра [6]. У женщин остеопороз встречается чаще, чем у мужчин. По данным ученых, у 29% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум один перелом [7]. Установлено, что около 30% всех переломов бедра возникают у мужской части населения, и практически у каждого восьмого мужчины старше 50 лет в дальнейшей жизни будет остеопоротический перелом [8]. Отмечено, что в течение первого года после перелома шейки бедренной кости умирают до 20% пациентов, 30% – остаются ограниченными в самообслуживании [9]. При этом смертность в результате осложнений перелома бедра у мужчин выше, чем у женщин почти в 1,5 раза [10]. Так, смертность в течение первого года после перелома бедра составляет 31-35% у мужчин и 17-22% у женщин [11].

Следует подчеркнуть, что пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов. Следовательно, наиболее важной целью лечения остеопороза является предотвращение переломов. Поскольку остеопороз протекает без характерной клинической картины вплоть до возникновения перелома, важным направлением в его изучении остается выявление новых факторов риска развития этого заболевания и переломов [12]. Расширение таких знаний с позиций доказательной медицины дает возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые обеспечивали бы эффективное снижение риска остеопоротических переломов и необходимую активность в пожилом возрасте.

Особенно важным является знание того, что для большинства случаев остеопороза характерна семейно-генетическая предрасположенность, способствующая значительной концентрации этих больных в отдельных семьях [13]. Необходимо подчеркнуть, что остеопороз нередко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и другими распространенными хроническими неинфекционными болезнями, что придает проблеме остеопороза междисциплинарное значение.

Стратегическими задачами ведения пациентов с остеопорозом являются:

- улучшение клинического состояния больных (уменьшение боли, повышение двигательной активности);
- нормализация нарушенных процессов обмена в костной ткани (ингибирование повышенной резорбции кости, стимуляция костеобразования);
- предотвращение развития переломов;
- организация лечения заболеваний, ассоциированных с остеопорозом.

У мужчин с одним или несколькими заболеваниями или патологическими состояниями, связанными с высоким риском развития вторичного остеопороза, большое значение имеет раннее выявление заболеваний и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение (устранение) их негативного воздействия.

Клинические факторы риска переломов у мужчин [14]:

Возраст

Низкий индекс массы тела (≤ 19 кг/м²)

Предшествующие переломы бедра, предплечья, позвонков

Низкотравматичный перелом тела позвонка

Семейный анамнез перелома бедра

Прием глюкокортикоидов (например преднизолона или его эквивалента в дозе > 5 мг/сут) в течение ≥ 3 мес

Курение

Употребление алкоголя более 3 единиц в день*

Падения

Состояния, сопровождающиеся развитием вторичного остеопороза (ревматоидный артрит, гипогонадизм [двусторонняя орхидектомия, нервная анорексия, гипопитуитаризм], заболевания органов пищеварения [болезнь Крона, неспецифический язвенный колит], длительная иммобилизация, трансплантация органов, сахарный диабет 1-го типа, хронические обструктивные заболевания легких, патология щитовидной железы)

*1 единица = 8-10 г этанола;

Несмотря на то что у мужчин причины остеопороза более гетерогенны, чем у женщин (примерно в 50% случаев у мужчин диагностируется вторичный остеопороз), подходы к профилактике и базовой терапии этого заболевания практически такие же, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом [15]. План ведения больного остеопорозом состоит из немедикаментозных методов и применения лекарственных средств [16]. К первым относят мероприятия по модификации или устранению существующих факторов риска, связанных в первую очередь с питанием, физической активностью, приемом кальция, витамина D и др.

Основные меры профилактики снижения костной массы и риска низкотравматичных переломов у мужчин [15]:

Длительная регулярная активность и физические упражнения

Поддержание адекватного поступления кальция и витамина D с пищей или в виде дополнительных препаратов на протяжении всей жизни (суммарное поступление кальция 1000-1500 мг/сут, витамина D 800-1200 МЕ/сут)

Обязательный прием препаратов кальция и витамина D в возрасте старше 70 лет

Отказ от курения и злоупотребления алкоголем**

Диагностика и коррекция дефицита тестостерона

Выявление других факторов риска и проведение специфических профилактических мероприятий

Рекомендации по предупреждению падений, избирательное ношение протекторов бедра у пожилых лиц, склонных к частым падениям

**Алкоголь нарушает деятельность остеобластов, а также уменьшает всасывание кальция в желудке и кишечнике.

Немедикаментозные способы лечения являются обязательной составной частью профилактики больного с остеопорозом. Они включают ходьбу и физические упражнения (с нагрузкой весом тела, силовые и для тренировки равновесия). Прыжки и бег противопоказаны. Физическая активность, упражнения и ходьба увеличивают прочность костной ткани и снижают риск переломов. Кроме того, физические упражнения укрепляют мышечный аппарат, что позволяет улучшить координацию движений и избежать падений; улучшают функциональное состояние основных систем организма, настроение; повышают устойчивость к стрессам и депрессии; нормализуют сон.

При остеопорозе большое внимание отводится питанию, поскольку питательные вещества и микроэлементы, содержащиеся в пище (кальций, витамин D, белки, жиры, углеводы), а также соль, кофе и алкоголь оказывают влияние на костную ткань. Так, увеличение потребления белка с пищей при недостаточном его содержании оказывает положительное влияние на плотность костной ткани (норма поступления белка с пищей составляет 1-1,2 г/кг массы тела в сутки). Углеводы снижают риск переломов любой локализации, а жиры, наоборот, его повышают. Рекомендуется ограничение потребления поваренной соли до 5 г (1 чайная ложка) в день. Отмечено, что избыточное употребление соли с пищей (более 2100 мг натрия в день) уменьшает плотность костной ткани у взрослых мужчин и женщин.

Соли кальция играют важную роль в первичной профилактике и комплексном лечении остеопороза при назначении антиостеопоротических препаратов. Особо следует отметить необходимость достаточного потребления с пищей кальция, способствующего поддержанию плотности костной ткани. Также кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Большинство исследователей единодушно сходятся во мнении относительно рекомендаций специалистов Национального института здоровья США (1994) касательно оптимального потребления кальция – для первичной профилактики остеопороза среднее

потребление кальция с пищей должно составлять 600-800 мг/сут. Для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде его солей (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемые нормы суточного потребления кальция людьми разного пола и возраста [17]

Группа населения	Рекомендуемая норма кальция, мг/сут
4-8 лет	800
9-18 лет	1300
19-50 лет, мужчины и женщины в пременопаузе	1000
Старше 50 лет:	
• мужчины	1500
• женщины в постменопаузе	1000-1500
Беременные и кормящие старше 18 лет	1000-1500

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, снижает риск переломов. Содержание кальция в продуктах питания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Содержание кальция в различных продуктах питания [18, 19]

Продукты питания	Кальций, мг/100 г
Молоко пастеризованное (1,5; 2,5; 3,2%)	120
Простокваша	118
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Йогурт (1,5 и 6%)	85
Сыр голландский, российский	1000
Сыр «Гауда»	900
Сыр пармезанский	1400
Брынза из коровьего молока	530
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Крабы	221
Креветки	135
Сардины с костями	350
Судак в томатном соусе (консервы)	507

Вяленая рыба с костями	3000
Шпроты в масле (консервы)	300
Рыба свежая (минтай)	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Салат листовой	77
Свекла	37
Петрушка (зелень)	245
Лук зеленый	100
Сельдерей	240
Хрен (корень)	119
Шпинат	106
Кунжут	1474
Миндаль	250
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Апельсин	34
Малина	40
Смородина черная	36
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Соя	347
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Курага	160
Изюм	80
Яйцо	55

Рекомендованная НИИ питания РАМН норма потребления молочных продуктов – три порции в день. Хорошим источником кальция является также минеральная вода.

Для упрощения подсчета суточного потребления кальция с пищей применяется следующая формула:

Суточное потребление кальция, мг = кальций молочных продуктов, мг + 350 мг.

Эта формула облегчает расчет кальция, принятого с пищей, поскольку требует учета только основных источников кальция – молочных продуктов. В связи с тем, что в других продуктах кальция меньше, и они не всегда присутствуют в суточном рационе, количество кальция в них рассчитано в среднем и составляет 350 мг/сут, что отражено в формуле.

Положительное воздействие на состояние костной ткани оказывает также медикаментозная поддержка препаратами кальция. Мужчинам с факторами риска или остеопорозом рекомендовано адекватное потребление кальция с пищей (1000-1200 мг/сут). При недостаточном поступлении кальция с пищей необходимо дополнительно принимать пищевые добавки с ним [20]. Количество таблеток в день рассчитывается следующим образом: из необходимого суточного количества кальция (1000 или 1500 мг) вычитается часть, принимаемая с пищей. Например, с молочными продуктами поступает 700 мг кальция (2 стакана кефира и бутерброд с сыром). Суточное потребление кальция – 700 мг + 350 мг = 1050. В случае если суточная потребность кальция составляет 1500 мг, необходимо дополнительно принять 450 мг с продуктами питания или с препаратами кальция (табл. 3). Установлено, что кальций в таблетках также эффективен, как и пищевые источники кальция. С целью уменьшения побочных эффектов лечения препараты кальция следует принимать во время или после еды. Больше всего элементарного кальция содержится в карбонате, трифосфате и цитрате кальция. Так, в 1000 мг карбоната кальция содержится 400 мг чистого кальция. Таким образом, в таблетке, содержащей 1250 мг карбоната кальция, количество элементарного кальция составляет 500 мг.

Таблица 3. Содержание кальция в различных солях [21]

Соли кальция	Содержание элементарного кальция в мг в 1 г соли	Соли кальция	Содержание элементарного кальция в мг в 1 г соли
Карбонат	400	Фосфат двухосновной	230
Фосфат трехосновной	400	Цитрат	211
Фосфат двухосновной ангидрид	290	Глицерофосфат	190
Хлорид	270	Лактат	130
Глюконат	90		

При приеме препаратов кальция в редких случаях может наблюдаться передозировка. Для ее профилактики необходим контроль уровня общего или ионизированного кальция в крови. Суточное колебание концентрации общего кальция у человека не превышает 3%, рекомендуемые границы нормы находятся в пределах 2,25 ~-2,75 ммоль/л (нормативы могут отличаться в зависимости от применяемой методики). При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина. Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) ~- [0,02 x альбумин (г/л)] + 0,8. Уровень ионизированного кальция приблизительно в 2 раза ниже уровня сывороточного кальция и в норме находится в пределах 1,12 ~-1,37 ммоль/л.

Важную роль в профилактике и лечении остеопороза играет витамин D, улучшающий всасывание кальция в кишечнике и регулирующий обменные процессы в костной ткани. Наряду с этим витамин D способствует сохранению мышечной силы и снижению риска падений. Витамин D образуется в коже под воздействием солнечного света. Потребность в витамине D составляет 800-1000 МЕ/сут (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемый суточный уровень потребления витамина D [1, 2, 21]

Группа населения	Рекомендуемая норма витамина D, МЕ/сут
Лица моложе 50 лет (в т.ч. дети любого возраста)	400
Пациенты старше 50 лет	800
Беременные и кормящие старше 18 лет	400

Витамин D содержится в некоторых продуктах (табл. 5).

Таблица 5. Некоторые источники витамина D [[21](#), [22](#)]

Продукт питания	Содержание витамина D, МЕ/100 г
Молоко средней жирности	2
Молоко, обогащенное витамином D	57-62
Сметана	50
Масло сливочное	10-150
Лосось приготовленный (120 г)	360
Лосось (консервы)	200-800
Сардины в масле (120 г)	270
Сельдь	294-1676
Масло печени трески (1 стол. л.)	1360
Печень говяжья	45
Печень свиная	44
Печень домашней птицы	55
Яйцо (желток)	45

В организме витамин D активизируется в почках и далее оказывает положительное влияние на кишечник и костную ткань. Известно, что при воздействии солнечных лучей на все тело, вызывающих легкое покраснение, содержание витамина D в крови повышается до такой же степени, как после приема его внутрь в дозе 10 000 МЕ. Способность кожи синтезировать витамин D уменьшается в зимний период и с возрастом (после 65 лет более чем в 4 раза). Кроме того, также с возрастом снижается метаболизм витамина D в почках. Все это ведет к его недостатку, усилению костного обмена и остеопорозу. По данным систематического обзора [[23](#)], включавшего около 64 тыс. участников рандомизированных исследований, отмечено, что при приеме кальция в дозе ≥ 1200 мг/сут или кальция с витамином D ≥ 800 МЕ/сут частота переломов у лиц обоих полов старше 50 лет снижалась на 12%. При этом снижение частоты переломов было более выражено у пациентов, которые хотя бы на 80% соблюдали предписанные рекомендации по приему кальция и витамина D. Частота переломов в данной группе снизилась на 24% по сравнению с 12% у лиц с низким уровнем комплаентности. Кроме того, отмечено снижение частоты переломов у пациентов, у которых суточное потребление кальция и витамина D составляло не менее 1200 мг и 800 МЕ соответственно.

Важно подчеркнуть, что при достаточном поступлении кальция с продуктами питания, витамина D может оказаться недостаточно, и в этом случае требуется прием его в виде препаратов. В соответствии с рекомендациями Американского общества эндокринологов [[20](#)]

мужчинам с низким уровнем витамина D (< 30 нг/мл, < 75 нмоль/л) в крови следует дополнительно назначать его для достижения концентрации 25-гидроксивитамина D [25-(ОН)D] в сыворотке крови на уровне 30 нг/мл (75 нмоль/л) и более. В большинстве случаев препараты кальция и витамина D можно без опасений назначать на неопределенно длительный период времени.



Рисунок. Применение протектора бедра – предотвращение перелома проксимального отдела бедра благодаря отклонению удара при падении

В клинической практике применяются такие препараты витамина D, как эргокальциферол, холекальциферол, и его активные метаболиты – альфакальцидол, кальцитриол. Препараты витамина D, являясь предшественниками D-гормона, оказывают плеiotропные эффекты на организм человека, способствуют улучшению не только состояния костной ткани, но и функциональных возможностей, снижая риск падений (в большей мере активные метаболиты витамина D) [24, 25]. Однако эти лекарственные средства не рекомендуется применять как монотерапию у пациентов с большой потерей костной массы [26]. Вместе с тем нативный витамин D, а в некоторых случаях и активные метаболиты, являются обязательной составляющей при назначении любого фармакологического средства для лечения остеопороза [2].

При высоком риске падений обязательными являются мероприятия, направленные на снижение риска падений, применение ортопедических пособий для протекции и коррекции (рис., табл. 6). Ношение протектора бедра рекомендуется следующим категориям лиц с высоким риском перелома шейки бедра: со сниженной массой тела; с падениями в анамнезе; перенесшим перелом шейки бедра в прошлом; живущим в домах-интернатах. Предупреждение падений – это в первую очередь фармакологическая коррекция энцефалопатии, стабилизация соматической патологии пациента (нормализация артериального давления, функции дыхания, предупреждение приступов стенокардии и перемежающейся хромоты и др.). При обнаружении переломов тел позвонков, больным рекомендуется ношение корсета и ограничение положения сидя.

Таблица 6. Основные свойства нефармакологических вмешательств у мужчин [27]

Вид воздействия	Преимущества	Ссылки
Физические упражнения	↑ мышечной и костной массы	[28]
Укрепление мышечного аппарата	↑ мышечной силы, ↓ хрупкости и ↑ массы костной ткани	[28]
Профилактика падений:		
• коррекция зрения		[2, 29,
• коррекция слуха	Улучшение зрения, ↓ падений	30]

- лечение неврологических заболеваний Улучшение слуха, ↓ несчастных случаев
- Лечение депрессии улучшает состояние здоровья и снижает риск падений и несчастных случаев
- особенности безопасности Оценка и изменение домашней обстановки (установка поручней), устойчивая обувь на низком каблуке, пользование тростью, упражнения на координацию и тренировку равновесия – ↓ падения

Здоровый образ жизни

Диета

Сбалансированное питание снижает потерю костной массы

Курение

Уменьшает МПКТ

[29, 30]

Алкоголь

Уменьшает костную массу

Фармакотерапия

Согласно рекомендациям Американского общества эндокринологов [20], фармакотерапия остеопороза показана мужчинам с высоким риском переломов. Эта группа включает пациентов с приведенными ниже факторами риска (однако не ограничивается ими):

- лица, у которых были переломы бедра или позвонков, не связанные с серьезными травмами (1; умеренный);***
- пациенты, не имевшие переломов позвоночника или шейки бедра, но у которых значения показателей МПКТ позвоночника, шейки бедра и/или бедра в целом минимум на 2,5 стандартных отклонения (СО) ниже средних значений для здоровых молодых представителей белой расы мужского пола (1; низкий);
- мужчины с T-показателем**** от -1,0 до -2,5 для позвоночника, шейки бедра или бедра в целом, с 10-летним риском возникновения любых переломов и 10-летним риском перелома бедра по шкале оценки вероятности возникновения переломов FRAX, составляющими ≥ 20 и $\geq 3\%$ соответственно (в США). Для определения соответствующих уровней вмешательств по результатам оценки риска переломов с использованием других алгоритмов необходимы дальнейшие исследования. В других регионах следует принимать во внимание местные руководства по данной проблеме (1; низкий);
- мужчины, принимающие глюкокортикоиды длительного действия в фармакологических дозах (например преднизолон или его эквивалент в дозе $> 7,5$ мг/сут) в соответствии с руководством Американского общества ревматологов (2010) (1; низкий).

Лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза представляют собой значительную в количественном отношении и весьма разнородную по механизмам действия группу медикаментов, единой классификации которых не существует. Тем не менее общим свойством, позволяющим объединить эти препараты в общую фармакотерапевтическую группу, является их преимущественное влияние на процессы костного ремоделирования, а также тесно связанный с ним гомеостаз кальция (табл. 7). Рассматривая в целом механизмы действия антиостеопоротических препаратов и клинико-фармакологические аспекты их

применения, можно считать, что все эти препараты оказывают влияние на различные звенья патогенеза остеопороза.

Таблица 7. Классификация современных антиостеопоротических препаратов [31]

Группа препаратов	Характеристика основных свойств	Подгруппа	Основные представители
Антикатаболические средства	↓ повышенной костной резорбции. ↓ костного ремоделирования, что препятствует нарушению микроархитектуры костной ткани, повреждению трабекулы порозности кости. Хотя препараты могут умеренно повышать массу костной ткани способствовать ее минерализации, эти свойства не являются обязательными	Бисфосфонаты	Алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, ибадронат и др.
		Антагонисты RANKL	Деносумаб Кальцитонин лосося
		Кальцитонины СМЭР	Ралоксифен, лазофоксифен Эстрогены, тестостерон и др.
Анаболические средства	↑ прочности кости за счет увеличения ее массы, обусловленное пролонгированием костеобразования и активности клеток остеобластической линии в рамках процессов ремоделирования	Средства ЗГТ	Терипаратид, семипаратид
Антикатаболические и анаболические средства с дополнительными свойствами	Восстановление баланса между фазами резорбции и формирования в процессе костного ремоделирования, усиление и ускорение минерализации вновь сформированной кости, заживление микропереломов	Активный метаболит витамина D и его аналоги Соли стронция	Кальцитриол, альфакальцидол Стронция ранелат

ЗГТ – заместительная гормональная терапия; СМЭР – селективные модуляторы эстрогенных рецепторов; RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANK); ПТГ – паратиреоидный гормон.

Бисфосфонаты – наиболее изученная группа препаратов для лечения остеопороза. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе. В клинических

исследованиях показано, что бисфосфонаты эффективны у мужчин как с первичным, так и вторичным остеопорозом, включая гипогонадизм и глюкокортикоид-индуцированный остеопороз.

Алендронат

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32] принимал участие 241 пациент (средний возраст 63 года) с наличием одного из двух критериев: 1) снижение МПКТ, измеряемой в области шейки бедренной кости, на 2 СО и более, а в области поясничного отдела позвоночника – на 1 СО и более; 2) снижение МПКТ в области шейки бедренной кости на 1 СО и более, а также наличие деформаций одного и более позвонков либо указания на переломы позвонков, связанные с остеопорозом в анамнезе. Участники были рандомизированы на прием алендроната по 10 мг/сут ($n = 146$) или плацебо ($n = 95$). Все они принимали пищевые добавки с кальцием и витамином D. Длительность наблюдения составила 2 года. Первичной конечной точкой было изменение МПКТ поясничных позвонков, вторичной – частота переломов позвонков у лиц с остеопорозом.

В ходе исследования установлено, что на фоне терапии алендронатом у мужчин наблюдалось увеличение МПКТ, подобное отмеченному в ранее проведенных исследованиях у женщин в постменопаузе [33, 34]. Так, МПКТ поясничных позвонков увеличилась на $7,1 \pm 0,3\%$, в то время как шейки бедра – на $2,5 \pm 0,4\%$ [32]. Было выявлено, что степень увеличения МПКТ в группе алендроната оказалась выше, чем в группе плацебо. Частота возникновения новых переломов позвонков у пациентов, получавших алендронат, была ниже, чем в группе плацебо (соответственно 1 и 7%; $p = 0,02$); снижение относительного риска (ОР) переломов позвонков составило 89% (95% доверительный интервал [ДИ]: от 35 до 98). Установлено, что число пациентов, которых нужно было в течение 2 лет пролечить алендронатом для предотвращения переломов позвонков у одного больного, составило 16 (95% ДИ: от 7 до 56 больных). При этом влияние алендроната на величину МПКТ не зависело от содержания половых стероидов (тестостерона и эстрадиола) в крови. Таким образом, прием алендроната увеличивает МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедренной кости и снижает частоту переломов позвонков у мужчин с остеопорозом.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [35] 167 мужчин, у которых установлено снижение МПКТ, измеряемой в области поясничного отдела позвоночника или шейки бедренной кости, на 2 СО и более или нетравматический перелом, были рандомизированы (в соотношении 2:1) на прием алендроновой кислоты в дозе 70 мг однократно в неделю или плацебо. Все пациенты в течение 12 мес получали кальций и витамин D (колекальциферол). В основной группе в сравнении с исходными значениями наблюдалось существенное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, зоне трохантера и всего тела на 4,3; 2,1; 2,4 и 1,4% соответственно, достоверно превышавшее результаты группы плацебо ($p < 0,05$). При этом значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходными данными и плацебо отмечено через 6 мес лечения ($p < 0,001$). Положительное влияние алендроната не зависело от показателей МПКТ, возраста, роста, веса, индекса массы тела и гормонального статуса в исходных условиях. Под влиянием алендроновой кислоты отмечено значительное снижение биохимических маркеров костного обмена в сравнении с базальными значениями и показателями в группе плацебо. Доказано, что алендроновая кислота хорошо переносится, а частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта подобна таковой в группе плацебо. Следовательно, назначение алендроновой кислоты в дозе 70 мг однократно в неделю является эффективной и удобной альтернативой ежедневному приему препарата при лечении мужского остеопороза.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [36] с участием 112 больных раком предстательной железы без метастазов изучено влияние алендроната в дозе 70 мг на МПКТ и маркеры костного обмена. Все пациенты получали добавки кальция и витамина D. Исходно у 39% мужчин установлен остеопороз, у 52% – остеопения. Через год терапии у лиц, получавших алендронат, МПКТ увеличилась на 3,7% (95% ДИ: 2,8-4,6; $p < 0,001$) в поясничном отделе позвоночника и на 1,6% (95% ДИ: 0,4-2,8; $p = 0,008$) в области шейки бедра. У мужчин группы плацебо отмечено уменьшение МПКТ на 1,4% (95% ДИ от -2,7 до -0,03; $p = 0,045$) в поясничном отделе позвоночника и на 0,7% (95% ДИ от -1,5 до 0,01; $p = 0,081$) в зоне шейки бедра. Через 12 мес разница между группами больных составила 5,1 процентного пункта (95% ДИ: 3,5-6,7; $p < 0,001$) в поясничном отделе позвоночника и 2,3 процентного пункта (95% ДИ: 1,0-3,7; $p < 0,001$) в области шейки бедренной кости. Отмечено значительное снижение маркеров костного обмена в группе активной терапии по сравнению с плацебо. Различий по частоте нежелательных явлений между группами не выявлено.

Ризедронат

В открытом сравнительном исследовании [37] пациенты с остеопорозом принимали пероральный бисфосфонат ризедронат в дозе 5 мг/сут в течение года. Продемонстрировано повышение МПКТ позвоночника, проксимального отдела бедренной кости. Рентгенологически диагностировано снижение риска возникновения переломов позвонков. Однако недостатком этого исследования было отсутствие слепого контроля.

Эффективность и переносимость ризедроната у мужчин с остеопорозом изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [38]. Критерием включения в исследование был мужской возраст старше 30 лет со значениями Т-критерия: в поясничном отделе позвоночника $\leq -2,5$ СО и ≤ -1 СО в области шейки бедренной кости или ≤ -1 СО в поясничном отделе позвоночника и ≥ -2 СО в зоне шейки бедренной кости по сравнению со средними показателями у здоровых молодых мужчин. В исследование вошли 284 пациента, рандомизированные на прием ризедроната в дозе 35 мг однократно в неделю или плацебо в течение 2 лет. Все участники принимали 1000 мг элементарного кальция и 400-500 МЕ витамина D в день. В ходе исследования отмечено значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо на 4,5% (95% ДИ: 3,5-5,6; $p < 0,001$). Существенных различий по частоте развития переломов между группами не выявлено. Лечение ризедронатом приводило к значительному ($p < 0,01$) снижению уровня маркеров костного обмена в сравнении с плацебо, причем уже через 3 мес от начала терапии. По частоте и структуре нежелательных явлений существенных различий между группами не обнаружено. В этой связи подтверждено, что лечение ризедронатом в дозе 35 мг/нед оказывало такое же влияние на МПКТ и маркеры костного обмена у мужчин, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у которых также показано снижение риска переломов [39].

Полученные результаты явились поводом для продолжения исследования в виде открытой фазы, в течение которой всем пациентам назначали ризедронат в дозе 35 мг один раз в неделю на протяжении последующих 2 лет с целью оценки безопасности и эффективности препарата у мужчин с остеопорозом. В течение этого периода все они также получали 1000 мг элементарного кальция и 400-500 МЕ витамина D в день. В открытой фазе исследования участвовали 218 (из 284) мужчин. В результате выявлено, что у больных, продолживших прием ризедроната, к концу исследования наблюдалось значительное увеличение (на 7,87%) МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходными данными. У лиц группы плацебо, которым в течение открытой фазы лечения назначали ризедронат, продемонстрирован существенный рост МПКТ в поясничном отделе позвоночника – на 6,27% по сравнению с исходными значениями. В результате установлено существенное снижение уровней маркеров костного обмена в обеих группах через 36 и 48 мес лечения. Частота побочных действий со

стороны желудочно-кишечного тракта была незначительной и не отличалась между группами. В то же время частота умеренных и тяжелых нежелательных эффектов была выше (8 против 2%) в группе лиц, ранее получавших плацебо. Следует подчеркнуть, что по безопасности и эффективности результаты были подобны таковым у пациентов, принимавших ризедронат в течение 2 лет в открытой части исследования и в качестве лечебного препарата (лечебная ветвь) в слепой фазе исследования. Кроме того, терапия ризедронатом в течение 4 лет у мужчин с остеопорозом была столь же эффективной и безопасной, как и у женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение того же периода [39].

Золедроновая кислота

Сравнительная оценка по применению золедроновой кислоты и алендроната была проведена в многоцентровом двойном слепом, активно контролируемом (в параллельных группах) исследовании с участием 302 мужчин с первичным остеопорозом и остеопорозом, связанным с гипогонадизмом (низкий уровень тестостерона у 7,8% больных) [40]. Участники были рандомизированы на внутривенное введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год или пероральный прием алендроната в дозе 70 мг однократно в неделю. В группе, принимавшей золедроновую кислоту, 6,5% мужчин были младше 50 лет, 39,6% – от 50 до 64 лет, 38,3% – от 65 до 74 лет и 15,6% пациентов – старше 75 лет. В исследование были включены лица с T-критерием шейки бедра ≤ -2 СО и поясничного отдела позвоночника ≤ -1 СО или с T-критерием ≤ -1 СО шейки бедра с предшествующими низкотравматичными переломами позвонков, или периферическими переломами, или переломами позвонков по данным рентгеноморфометрии. У 35% пациентов T-критерий поясничного отдела позвоночника равнялся $< -2,5$ СО. Падения за последние 12 мес отмечены у 19,5% мужчин. Переломы в анамнезе имелись у 63,6% пациентов, из них у 36% – T-критерий шейки бедра составлял < -2 СО или < -1 СО в поясничном отделе позвоночника. В исследовании отмечена одинаковая динамика МПКТ, костных биохимических маркеров и безопасность золедроновой кислоты в дозе 5 мг по сравнению с алендронатом.

Влияние терапии золедроновой кислотой на частоту новых клинических переломов и показатели смертности после перелома проксимального отдела бедра были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial (HORIZON-RFT) у мужчин и женщин старше 50 лет [41]. В исследование вошло 2127 больных (76,7% женщин и 23,3% мужчин), рандомизированных на прием золедроновой кислоты ($n = 1065$) или плацебо ($n = 1062$). Препарат вводили в первые 90 дней после оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем через каждые 12 мес. Средняя продолжительность исследования составила 1,9 года. Больным, у которых отмечалось снижение концентрации 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови ≤ 15 нг/мл или при невозможности ее определения, за 14 дней до введения золедроновой кислоты назначали витамин D3 или D2 в дозе от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно. После первой инфузии все участники исследования ежедневно принимали внутрь препараты кальция в дозе 1000-1500 мг и 800-1200 МЕ витамина D. Первичной конечной точкой была частота новых случаев клинических переломов. Исследование завершили 71,3% включенных в него пациентов. Первичная конечная точка наступила у 8,6% лиц, рандомизированных на введение золедроновой кислоты и у 13,9% – группы плацебо, что соответствовало снижению риска на 35% ($p = 0,001$). Частота новых клинических переломов позвонков в группах составляла 1,7 и 3,8% ($p = 0,02$), а периферических переломов – 7,6 и 10,7% ($p = 0,03$) соответственно. Новые переломы проксимального отдела бедра отмечены у 2,0% больных, получавших золедроновую кислоту и у 3,5% – в группе плацебо. Снижение ОР равнялось 30% и было статистически незначимым. В группе пациентов, получавших золедроновую кислоту, МПКТ бедра в целом увеличилась на 2,6% к 12-му месяцу, на 4,7% – к 24-му и на 5,5% – к 36-му месяцу исследования. У лиц, получавших плацебо, МПКТ бедра уменьшилась на 1,0; 0,7 и 0,9%

соответственно. МПКТ шейки бедра на фоне применения золедроновой кислоты увеличилась на 0,8; 2,2 и 3,6% к 12-му, 24-му и 36-му месяцу исследования, а в группе плацебо она уменьшилась на 1,0; 0,7 и 0,9% соответственно. Изменения МПКТ проксимального отдела, включая шейку бедренной кости у больных, получавших золедроновую кислоту, и у пациентов группы плацебо различались достоверно ($p < 0,001$ для всех сравнений). Летальные исходы отмечены в 9,6% случаев в группе лечения и 13,3% – в группе плацебо, что соответствовало снижению риска летальных исходов независимо от их причины на фоне терапии золедроновой кислотой на 28% ($p = 0,01$). Нежелательные явления были обнаружены у 82,3% лиц, получавших золедроновую кислоту, и у 80,6% – в группе плацебо. При этом частота серьезных нежелательных явлений по группам достоверно не различалась и составила 38,3% у мужчин, получавших золедроновую кислоту и 41,2% – в группе плацебо. Случаев остеонекроза нижней челюсти или неблагоприятного влияния препарата на процесс консолидации переломов отмечено не было. Частота нежелательных явлений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, включая мерцательную аритмию и инсульты, была сходной между группами [41]. Таким образом, внутривенное введение золедроновой кислоты в течение 90 дней после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости ассоциируется со снижением частоты новых клинически выраженных переломов и частоты летальных исходов.

В двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [42] изучена эффективность терапии золедроновой кислотой в отношении снижения риска переломов позвонков у мужчин с остеопорозом. В исследовании участвовали 1199 мужчин (средний возраст 66 лет) с первичным остеопорозом или с остеопорозом, связанным с низким уровнем тестостерона. Их рандомизировали на внутривенную инфузию золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в год ($n = 588$) или плацебо ($n = 611$). Первичной точкой исследования было количество пациентов с одним или более новым переломом позвонков по данным морфометрии за 24-месячный период исследования. Вторичными точками исследования были:

- доля пациентов с более чем с 1 новым переломом позвонков за 12 мес;
- количество мужчин с более чем с 1 новым умеренным или тяжелым переломом или с новым переломом позвонков, или с прогрессированием деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии за 12 и 24 мес;
- изменения роста к 12-му и 24-му месяцу исследования;
- время до первого клинически выраженного перелома (позвонков или внепозвоночных переломов).

Оценивались динамика МПКТ поясничных позвонков, бедренной кости, шейки бедра, уровни маркеров костного обмена, а также безопасность применения препарата.

Количество пациентов с более чем с 1 новым переломом позвонков по данным морфометрии было статистически меньше в группе, получавшей золедроновую кислоту, по сравнению с группой плацебо – 1,6 и 4,9% соответственно ($p = 0,002$). При этом снижение абсолютного риска составило 3,3%, а ОР – 67% к 24-му месяцу. Снижение ОР переломов на 68% в группе, принимавшей золедроновую кислоту, наблюдалось к 12-му месяцу терапии ($p = 0,02$). Установлено, что количество пациентов с более чем с 1 новым умеренным или тяжелым переломом позвонков по данным морфометрии было достоверно меньше в группе золедроновой кислоты по сравнению с группой плацебо через 12 мес (снижение ОР на 81%; $p = 0,01$) и 24 мес терапии (снижение ОР на 63%; $p = 0,03$). Сходные результаты были получены при оценке возникновения новых переломов или прогрессирования деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии через 12 мес (снижение ОР на 55%, $p = 0,07$) и 24 мес лечения (снижение ОР на 59%; $p = 0,007$). Изменения роста от исходного уровня в среднем были равны -0,8 и -2,5 мм к 12-му месяцу ($p = 0,008$), а также -2,2 и -4,5 мм к 24-му месяцу терапии ($p = 0,002$) в группе золедроновой кислоты и плацебо соответственно. У

пациентов, получавших золедроновую кислоту, было продемонстрировано статистически значимое устойчивое увеличение МПКТ поясничных позвонков, бедренной кости и шейки бедра за 24 мес лечения по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$ для всех сравнений). Уровни маркеров костного обмена были ниже в группе лиц, получавших золедроновую кислоту по сравнению с группой плацебо во всех временных точках измерений ($p < 0,001$ для всех сравнений). Уровень тестостерона не оказывал влияния на эффективность золедроновой кислоты ($p > 0,8$ для взаимодействий). Не отмечено статистически значимой разницы между группами по показателям летальности (в группе золедроновой кислоты 2,6%, в группе плацебо 2,9%), серьезных нежелательных явлений (25,3 и 25,2% соответственно), за исключением случаев инфаркта миокарда у девяти пациентов (1,5%) на фоне терапии золедроновой кислотой и у двух (0,3%; $p = 0,03$) на фоне плацебо. По мнению исследователей, ни один из случаев не был связан с приемом препарата. Сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления были отмечены у 31 (5,3%) пациента в группе золедроновой кислоты и у 30 (4,9%) – в группе плацебо ($p = 0,79$). У лиц, получавших золедроновую кислоту, чаще отмечены такие нежелательные явления, как повышение температуры, миалгия, артралгия, головная боль, озноб, боль в конечностях и гриппоподобные симптомы. В то же время не выявлено статистически значимой разницы между группами в частоте возникновения фибрилляции предсердий, нарушений сердечного ритма или нарушений функции почек. Не наблюдалось также случаев остеонекроза челюсти. У двух пациентов в группе золедроновой кислоты и у одного в группе плацебо произошли переломы бедренной кости во время исследования, но таковые не являлись атипичными или подвертельными. Итак, за двухлетний период ежегодное внутривенное введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг обуславливало статистически значимое снижение риска новых переломов тел позвонков [43]. В целом, по влиянию на суррогатные конечные точки (МПКТ и маркеры костного обмена) результаты были аналогичны полученным в основных клинических исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом [44]. Внутривенное введение золедроновой кислоты так же эффективно снижает риск переломов у мужчин, как и у женщин.

Ибандронат – высокоактивный, азотсодержащий бисфосфонат, положительно зарекомендовавший себя при лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом. Фактически менее изучено применение ибандроната у мужчин с остеопорозом. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Study Researching Osteoporosis in Guys (STRONG) [45] изучена эффективность ибандроната у мужчин со снижением МПКТ. Так, 132 пациента с первичным идиопатическим и гипогонадным снижением МПКТ были рандомизированы на прием ибандроната (150 мг внутрь ежемесячно) или плацебо в течение года. В ходе исследования установлено, что в группе мужчин, получавших ибандронат, наблюдалось большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника в сравнении с группой плацебо (3,5 против 0,9% соответственно, разница 2,6; $p < 0,001$). На фоне приема ибандроната в сравнении с плацебо также возрастала МПКТ соответственно в области бедра в целом (1,8 против -0,3%, разница 2,1; $p < 0,001$), шейки бедренной кости (1,2 против -0,2%, разница 1,4; $p = 0,012$) и в зоне трохантера (2,2 против 0,4%, разница 1,7; $p < 0,005$). Ибандронат эффективно подавлял костную резорбцию, что проявилось достоверным снижением уровней маркеров костного обмена наряду с хорошей переносимостью.

Антагонисты RANKL

Деносумаб – принципиально новое антирезорбтивное лекарственное средство, прямо воздействующее на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костную резорбцию. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL) и тем самым препятствующее активации единственного рецептора RANKL – активатора ядерного фактора κ B (RANK), расположенного на поверхности

остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

В клинических исследованиях установлено, что введение деносумаба подкожно в дозе 60 мг каждые 6 мес эффективно подавляет костную резорбцию у женщин в постменопаузе, увеличивает МПКТ и снижает риск переломов [46]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Study to Compare the Efficacy and Safety of Denosumab Versus Placebo in Males With Osteoporosis (ADAMO [47]) сравнивали эффективность и безопасность деносумаба в дозе 60 мг, вводимого подкожно каждые 6 мес, с плацебо у мужчин с остеопорозом. В исследовании, проходившем в течение 12 мес, приняли участие 242 пациента с низкой МПКТ. Лечение деносумабом способствовало существенному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо (5,7 против 0,9%; $p < 0,0001$). Этот эффект не зависел от возраста, уровня тестостерона, МПКТ-статуса и установленного риска перелома. Также отмечено увеличение МПКТ на всех других участках скелета в сравнении с плацебо – в целом в области тазобедренного сустава (2,4 и 0,3% соответственно) и шейки бедренной кости (2,1 и 0,0% соответственно). Частота побочных эффектов не отличалась между группами.

Таким образом, установлено, что на фоне применения деносумаба увеличивается МПКТ и снижается частота возникновения переломов позвоночника у лиц, получавших антиандрогенную терапию по поводу не осложненного метастатическим процессом рака предстательной железы [48]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1468 пациентов с раком простаты, получавших антиандрогенную терапию, оценивали риск развития переломов у мужчин в возрасте старше 70 лет с низкой МПКТ, имеющих в анамнезе переломы, обусловленные остеопорозом. Рандомизация на две группы проводилась соответственно назначению деносумаба и плацебо. Длительность лечения составляла 3 года. Препарат (деносумаб или плацебо) вводили по 60 мг подкожно. Через 24 мес лечения МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе пациентов, получавших деносумаб, увеличилась на 5,6%, в то время как в группе плацебо снизилась на 1,0% ($p < 0,001$). Статистически значимые различия в показателях МПКТ в обеих группах наблюдались уже через 1 мес от начала лечения и сохранялись в течение 36 мес. Также на протяжении всего курса терапии деносумабом отмечалось значительное увеличение МПКТ в области боковой поверхности таза и бедра, шейки бедренной кости и дистальной трети лучевой кости. В группе мужчин, принимавших деносумаб, через 36 мес от начала лечения отмечена более низкая частота возникновения переломов позвоночника, чем в группе пациентов, получавших плацебо (1,5 против 3,9%). Частота возникновения других побочных эффектов в обеих группах была одинаковой.

Анаболические средства

Терипаратид

Физиологическое действие этого ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно усиливает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов [49]. Введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани в связи с преимущественной стимуляцией остеобластов по сравнению с остеокластами.

Исследования по применению ПТГ для лечения остеопороза ведутся с 1980 г. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость трех препаратов на основе паратгормона: ПТГ 1-34 (терипаратид) [50], ПТГ 1-84 и аналог ПТГ-подобного пептида

(семипаратид) [51]. В то же время доказательства эффективности, согласно результатам крупных клинических исследований, пока получены только для ПТГ 1-34 (рекомбинантный человеческий терипаратид, продуцируемый *Escherichia coli*). Установлено, что терипаратид эффективен для повышения МПКТ у мужчин с первичным и гипогонадальным остеопорозом с высоким риском переломов, а также для лечения глюкокортикоид-ассоциированного остеопороза у пациентов с высоким риском переломов. Разрешение на клиническое применение терипаратида для лечения остеопороза выдано Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США) в 2002 г., а с 2003 г. препарат разрешен к применению в Европе. Так, терипаратид рекомендуется для лечения мужчин с высоким риском переломов и для тех, у кого на фоне терапии кортикостероидами, отмечено существенное снижение МПКТ.

По изучению эффективности применения терипаратида для лечения остеопороза у мужчин наиболее достоверным было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [52], включавшее 437 участников, рандомизированных на три группы по приему: плацебо ($n = 147$), 20 мкг терипаратида ($n = 151$) и 40 мкг терипаратида ($n = 139$). Кроме того, все пациенты принимали препараты кальция 1000 мг/сут и витамина D 400-1200 МЕ/сут. Длительность исследования составила 11 мес. Установлено дозозависимое увеличение МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Так, МПКТ в позвоночнике увеличилась на 5,9% у больных, получавших терипаратид в дозе 20 мкг/сут и на 9,0% у тех, кому препарат вводили в дозе 40 мкг/сут; МПКТ бедренной кости увеличилась на 1,5 и 2,9% соответственно. Изменений МПКТ лучевой кости при этом не выявлено. У лиц, получавших терипаратид, наблюдалось дозозависимое увеличение маркеров как костеобразования, так и костной резорбции, при этом увеличение маркеров костного формирования было достоверно выше. Следует отметить, что небольшой период исследования не позволил оценить влияние инъекций терипаратида на риск переломов у мужчин. Вместе с тем увеличение МПКТ и изменения костного обмена у мужчин сопоставимы с увеличением МПКТ и изменениями маркеров костного метаболизма в проведенном ранее многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе [53]. Это позволяет предположить сходное влияние терипаратида на снижение риска переломов у мужчин. Через 18 мес после окончания приема терипаратида 355 мужчин были вновь обследованы [54]. После завершения лечения у них не отмечено снижения МПКТ. Более того, наблюдалась тенденция к увеличению таковой (необходимо отметить, что пациенты могли получать антирезорбтивную терапию по окончании исследования). Также через 18 мес было установлено, что частота тяжелых переломов и переломов средней тяжести была достоверно ниже (на 83%) в группе, получавшей терипаратид [54].

В то же время представляет интерес небольшое проспективное когортное исследование [55] по изучению гендерных особенностей терапии терипаратидом и динамики МПКТ после прекращения лечения данным препаратом. В исследование были включены 14 женщин в постменопаузе и 17 эугонадных мужчин в возрасте 46-85 лет со значениями Т-критерия поясничного отдела позвоночника или шейки бедра ≤ -2 СО. Терипаратид вводили подкожно в дозе 37 мкг ежедневно в течение 24 мес, после чего следовал перерыв в лечении длительностью 12 мес. В активной фазе лечения наблюдалось увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, зоне бедра в целом, не отличавшееся у лиц обоих полов. При этом МПКТ лучевой кости оставалась стабильной у мужчин и снижалась на $8,1 \pm 3,3\%$ у женщин ($p < 0,0001$). После прекращения лечения терипаратидом выявлено, что степень уменьшения МПКТ у женщин была выше, чем у мужчин. Так, МПКТ в поясничном отделе позвоночника снижалась на $7,1 \pm 3,8\%$ у женщин и на $4,1 \pm 3,5\%$ у мужчин ($p = 0,036$); в области бедра в целом и шейки бедренной кости у женщин снижалась на $3,8 \pm 3,9$ и $3,1 \pm 4,3\%$, соответственно, не изменялась у мужчин ($p < 0,05$ для обоих сравнений). МПКТ в нижней трети лучевой кости не изменялась у мужчин, но увеличивалась у женщин на $1,6 \pm 3,1\%$ ($p = 0,069$).

Полученные данные нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях и у мужчин, и у женщин. В то же время R. Lindsay et al. [56] отметили, что у пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение риска переломов позвонков после отмены лечения терипаратидом (по крайней мере, в течение 18 мес).

Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффективным, чем применение только терипаратида. Так, в исследовании [57] 83 пациента старшей возрастной категории были рандомизированы на прием алендроната (10 мг/сут; n = 28), терипаратида (40 мкг подкожно ежедневно; n = 27) или их комбинации (n = 28). Установлено значительно большее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника у мужчин, получавших терипаратид в сравнении с другими группами ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Также отмечено существенно большее возрастание МПКТ в шейке бедра в группе лиц, которым назначали терипаратид, чем на фоне лечения алендронатом ($p < 0,001$) или их комбинацию ($p = 0,01$). При этом большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника отмечено в группе комбинированной терапии в сравнении с группой алендроната ($p < 0,001$). В ходе исследования продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров костной резорбции в группе комбинированной терапии по сравнению с мужчинами, получавшими только терипаратид. Однако при комбинированной терапии снижались показатели как костной резорбции, так и костного формирования. Это, скорее всего, и явилось причиной меньшего прироста МПКТ у пациентов, которым назначали терипаратид и алендронат, по сравнению с группой, которая получала лечение только терипаратидом [58]. Результаты проведенных ранее исследований [59, 60] у женщин в постменопаузе также свидетельствуют в пользу того, что комбинированное лечение алендронатом и ПТГ (1-84) снижает анаболический эффект ПТГ. Представленные данные необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики после прекращения лечения ПТГ, поскольку продолжительность исследований по его применению ограничивается максимум двумя годами [61].

Следует отметить, что в отличие от комбинации терипаратид + алендронат, для которой не удалось получить аддитивный эффект, поскольку последний предположительно снижает эффективность первого, золедроновая кислота при ее назначении в комбинации с терипаратидом не блокирует анаболический эффект ПТГ.

Тестостерон

Согласно выводам J.S. Finkelstein et al. [63], ЗГТ тестостероном у мужчин молодого возраста с гипогонадизмом приводит к существенному увеличению костной массы. В последующих исследованиях [127, 128] установлено положительное воздействие ЗГТ тестостероном на МПКТ и качество костной ткани у пожилых пациентов с остеопорозом. Так, в одном исследовании [64] 70 мужчин старше 65 лет с гипогонадизмом, уровнем тестостерона в сыворотке крови $< 12,1$ нмоль/л в двух определениях, были рандомизированы на лечение одной из трех схем в течение 36 мес: тестостерона энантат (200 мг внутримышечно каждые 2 недели) + плацебо (таблетки ежедневно); тестостерона энантат (200 мг каждые 2 нед) + финастерид 5 мг ежедневно; инъекции плацебо и таблетки плацебо. В ходе исследования продемонстрировано увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника (в группах монотерапии тестостерона энантатом, комбинации тестостерона энантат + финастерид и плацебо на $10,2 \pm 1,4$; $9,3 \pm 1,4$ и $1,3 \pm 1,4\%$ [$p < 0,001$]) и бедра ($2,7 \pm 0,7$; $2,2 \pm 0,7$ и $-0,2 \pm 0,7\%$ для плацебо [$p < \text{или} = 0,02$] соответственно). Также отмечено значительное увеличение МПКТ в области большого вертела и межвертельной области бедра.

В другом исследовании [65], включавшем 10 пациентов с гипогонадизмом, для поддержания нормальной концентрации тестостерона в крови назначали гель тестостерона в течение 24 мес.

При контрольном определении наблюдалось увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на 7,4% ($p < 0,001$) и бедра в целом на 3,8% ($p = 0,008$). При магнитно-резонансном анализе отмечено, что терапия тестостероном увеличивает прочность губчатого вещества кости.

В исследовании P.J. Snyder et al. [66] 108 эугонадных мужчин старше 65 лет были рандомизированы на трансдермальное применение тестостерона или плацебо в течение 36 мес. Увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника отмечено как в группе плацебо ($2,5 \pm 0,6\%$), так и в группе тестостерона ($4,2 \pm 0,8\%$) (оба $p < 0,001$), однако достоверных различий между группами не выявлено. Проведенный линейный регрессионный анализ показал, что чем ниже концентрация тестостерона в сыворотке крови в исходных условиях, тем более высокий эффект наблюдается при лечении тестостероном согласно динамике МПКТ в области поясничного отдела позвоночника ($p = 0,02$). Так, в группе тестостерона у больных с базальной концентрацией этого гормона в сыворотке крови 200 нг/дл (6,9 нмоль/л) и 400 нг/дл (13,9 нмоль/л) отмечено увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на $5,9 \pm 2,2$ и $0,9 \pm 1,0\%$ соответственно. Неблагоприятные эффекты при применении тестостерона, такие как полицитемия, апноэ во сне, доброкачественное увеличение или рак простаты, являются противопоказанием для проведения такой терапии с целью лечения остеопороза у эугонадных мужчин до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные в поддержку лечения тестостероном данной группы лиц.

Таким образом, ЗГТ тестостероном у мужчин с гипогонадизмом предупреждает потерю костной массы и увеличивает МПКТ. Однако основной проблемой является недостаточное количество долговременных исследований и отсутствие данных по влиянию на риск переломов. В то же время в рекомендациях Американского общества эндокринологов рекомендована терапия тестостероном для мужчин с высоким риском переломов и уровнем тестостерона < 200 нг/дл (6,9 нмоль/л) при отсутствии стандартных показаний к терапии тестостероном, но при наличии противопоказаний к утвержденным фармпрепаратам для лечения остеопороза (2; низкий).

Стронция ранелат

Стронция ранелат обладает уникальным комбинированным действием, подавляющим резорбцию костной ткани и одновременно стимулирующим ее формирование. Предполагается, что стронций стимулирует рецепторы остеобластов, потенцируя выработку остеопротегерина, белка, регулирующего костное ремоделирование [67]. Экспериментально установлено, что стронция ранелат стимулирует репликацию предшественников остеобластов, синтез коллагена и образование кости в культуре костной ткани, подавляет дифференцировку и активность остеокластов и таким образом уменьшает резорбцию костной ткани [68].

В ряде клинических исследований [69, 70] продемонстрировано, что стронция ранелат является эффективным лекарственным средством для лечения постменопаузального остеопороза и предупреждения риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. Он существенно повышает МПКТ, оказывает двойное действие на костное ремоделирование – стимулируя образование новой кости и снижая скорость резорбции костной ткани, увеличивает прочность кости. Оценка клинической эффективности стронция ранелата у мужчин основана преимущественно на двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [71], включавшем 261 мужчину (средний возраст 73 года) с первичным остеопорозом, рандомизированных на прием стронция ранелата 2 г/сут ($n = 174$) или плацебо ($n = 87$) на протяжении двух лет. Все пациенты также принимали кальций и витамин D. Установлено, что у лиц, получавших стронция ранелат, наблюдалось большее увеличение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника ($9,7\% \pm 7,5\%$ против $2,0 \pm 5,5\%$; $p < 0,001$),

шейки бедра ($p < 0,001$) и бедра в целом ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо. При оценке динамики костных маркеров на фоне лечения стронция ранелатом выявлено повышение уровней маркеров костеобразования и снижение показателей костной резорбции.

В открытом проспективном контролируемом 12-месячном исследовании [72] сравнивали влияние стронция ранелата и алендроната на МПКТ у 152 мужчин с первичным остеопорозом. Участники были рандомизированы на прием стронция ранелата 2 г/сут ($n = 76$) или алендроната 70 мг/нед ($n = 76$). Лечение проводилось на фоне приема пищевых добавок кальция в дозе 1200 мг/сут и 800 МЕ/сут витамина D. В результате этого отмечено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на $5,8 \pm 3,7\%$ и бедра в целом на $3,5 \pm 2,8\%$ на фоне лечения стронция ранелатом по сравнению с возрастанием МПКТ на $4,5 \pm 3,4$ и $2,7 \pm 3,2\%$ соответственно в группе алендроната. У пациентов, получавших стронция ранелат, увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 22% ($p = 0,033$) и бедра в целом на 23% ($p = 0,002$) было больше, чем в группе алендроната. Побочные явления были отмечены у 28 (37%) и 38 (50%) пациентов в обеих группах соответственно.

Выводы

Своевременная профилактика патологического снижения МПКТ, раннее начало фармакологического и нефармакологического воздействия являются залогом предотвращения серьезного, иногда угрожающего жизни, осложнения – перелома кости. Особо следует подчеркнуть то обстоятельство, что и терапия, и профилактика остеопороза должны проводиться на фоне полноценной диеты, содержащей необходимое количество кальция и витамина D.

В отличие от крупномасштабных исследований по лечению остеопороза у женщин, в которых конечной точкой была частота переломов, исследования у мужчин были меньшими по числу участников, и во всех оценивалось изменение МПКТ в качестве первичной конечной точки. Результаты клинических исследований по лечению остеопороза у мужчин свидетельствуют о том, что фармакотерапевтические вмешательства улучшают МПКТ и биохимические маркеры костного ремоделирования; отмечена тенденция к уменьшению переломов, подобных таковым в исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Мужчинам с повышенным риском переломов целесообразно рекомендовать лекарственные средства, одобренные FDA или Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Среди них алендронат, ризедронат, золедроновая кислота и терипаратид, а также деносумаб для мужчин, получающих антиандрогенную терапию при раке предстательной железы. Важно подчеркнуть, что выбор терапевтического агента должен быть индивидуальным и учитывать такие факторы, как наличие переломов в анамнезе, тяжесть остеопороза (по T-критерию), риск переломов бедра, паттерн МПКТ кортикальных и губчатых костей, сопутствующие заболевания (например язвенную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, синдром мальабсорбции, злокачественные новообразования и т.д.), стоимость и другие факторы. Мужчинам с недавним переломом шейки бедра эксперты Американского общества эндокринологов рекомендуют применение золедроновой кислоты [20]. В отношении других лекарственных средств (ибандронат, стронция ранелат и др.), подтвердивших эффективность в исследованиях с участием женщин, необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности и безопасности в популяции мужчин с остеопорозом. В то же время их назначение возможно при наличии противопоказаний к разрешенным препаратам для лечения остеопороза у мужчин.

Литература

- [1.](#) Коваленко В.Н., Поворознюк В.В., Борткевич О.П. и др. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 3 (37). – С. 23-39.
- [2.](#) Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 2. – С. 3-6.
- [3.](#) Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1474-82.
- [4.](#) Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Болевой синдром при остеопорозе и методы его коррекции // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 13-14 (333-334).
- [5.](#) Orwoll E. Osteoporosis in Men. The effects of gender on skeletal health. San Diego-London-Boston: Academic Press 2006.
- [6.](#) Hirani V., Primates P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. Age Ageing 2005; 34:485-91.
- [7.](#) Jones G., Nguyen T.V., Sambrook P.N. et al. Progressive femoral neck bone loss in the elderly: Longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // BMJ 1994; 309: 691-695.
- [8.](#) Campion J.M., Maricic M.J. Osteoporosis in men // Am Fam Phys. – 2003. – Vol.67. – P. 1521-1526.
- [9.](#) Kertes J.1, Dushenat M., Vesterman J.L. et al. Factors contributing to compliance with osteoporosis medication // 2008 Mar;10(3): 207-13.
- [10.](#) Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender // Osteoporos Int. – 1999. – Vol. 10. – P. 73-78.
- [11.](#) Bass E., French D.D., Bradham D.D. et al. Risk adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. Ann Epidemiol 2007;.17: 514-519.
- [12.](#) Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. – М., 2010. – 85 с.
- [13.](#) Волков Е.Е. Ранняя активная диагностика и лечение остеопенического синдрома при диспансерном наблюдении // Автореф... канд.мед.н. – М., 2007. – 22 с.
- [14.](#) Kanis J.A., on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield; UK: 2008.
- [15.](#) Ринге Й.Д. Остеопороз у мужчин // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 31-38.
- [16.](#) Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. (под ред.Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 272.

- [17.](#) Health Care Guideline, Institute for Clinical Systems Improvement, Third Edition, July 2004, <http://www.icis.org>.
- [18.](#) Теплов В.И., Боряев В.Е. Физиология питания. Учебное пособие. – М., 2006.
- [19.](#) Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / под редакцией И.М. Скурихина. – М., 2002.
- [20.](#) Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97(6). – P. 1802-1822.
- [21.](#) Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- [22.](#) American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice, 2003, vol. 9,N 6, p. 544-564.
- [23.](#) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta analysis // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 657-666
- [24.](#) Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 1. – С. 22-28.
- [25.](#) Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // Рус. мед. журн. – 2009. – N 17. – С. 1614-1619.
- [26.](#) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI вв. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 35-45.
- [27.](#) Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men // Drug Des Devel Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 849-860.
- [28.](#) Duque G., Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome // J Am Geriatr Soc. – 2008. – Vol. 56 (5). – P. 935-41.
- [29.](#) Kondo KL. Osteoporotic vertebral compression fractures and vertebral augmentation // Semin Intervent Radiol. – 2008. – Vol. 25(4). – P. 413-24.
- [30.](#) Levine JP. Pharmacologic and nonpharmacologic management of osteoporosis // Clin Cornerstone. – 2006. – Vol. 8(1). – P. 40-53.
- [31.](#) Шварц Г.Я. Современная комбинированная фармакотерапия остеопороза // РМЖ. – 2011. – № 13. – С. 842.
- [32.](#) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343 (9). – P. 604-10.

- [33.](#) Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348 (9041). – P. 1535-41.
- [34.](#) Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group // *Osteoporos Int*. – 1999. – Vol. 9 (5). – P. 461-8.
- [35.](#) Miller P.D., Schnitzer T., Emkey R. et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *Clin Drug Investig*. 2004; 24(6): 333-41.
- [36.](#) Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol. 146(6). – P. 416-24.
- [37.](#) Ringe J.D., Farahmand P., Faber H., Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study // *Rheumatol Int*. –2009. – Vol.29. – P.311-15.
- [38.](#) Boonen S., Orwoll E.S., Wenderoth D. et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study // *J Bone Miner Res*. – 2009. – Vol. 24. – P. 719-25.
- [39.](#) Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int*. – 2000. – Vol. 11. – P. 83-91.
- [40.](#) Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study // *J Bone Miner Res*. – 2010. – Vol. 25. – P. 2239-50.
- [41.](#) Lyles K.W, Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1799-1809.
- [42.](#) Boonen S., Lorenc R.S., Wenderoth D. et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Bone*. – 2012. – Vol. 51(3). – P. 383-8.
- [43.](#) Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367. – P. 1714-23.
- [44.](#) Black D M , Delmas P.D , Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. –P. 1809-22.
- [45.](#) Orwoll E.S.1, Binkley N.C., Lewiecki E.M. et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density // *Bone*. – 2010. – Vol. 46(4). – P. 970-6.
- [46.](#) Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361. – P. 756-65.

- [47.](#) Orwoll E.1, Teglbjarg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // *Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97 (9). – P. 3161-9.
- [48.](#) Smith M.R., Egerdie B., Hernandez Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 745-55.
- [49.](#) Мазуренко С.О. Остеопороз: диагностика и лечение.
- [50.](#) Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *England J. Medicine.* – 2001. – Vol. 35. – P. 1434-1441.
- [51.](#) Gallagher J.C. et al. Semparatide Investigators). PTHrP (1-34) analog, semparatide acetate (RS-66271) causes sustained increases BMD in spine in postmenopausal osteoporotic women: two randomised placebo-controlled trials // Program and abstract of the J. Bone and Miner. Res. Annual Meeting, September 30-October 4 1999; St.Louis, Mo. Abstr.1018.
- [52.](#) Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // *J Bone Miner Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 9-17.
- [53.](#) Draper M.W., Flowers D.E., Huster W.J. et al. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women // *J. Bone Mineral Research.* – 1996. – Vol. 11. – P. 835-842.
- [54.](#) Kaufman J.M., Orwoll E., Goemaere S. et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16. – P. 510-16.
- [55.](#) Leder B.Z., Neer R.M., Wyland J.J. et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 2915-21.
- [56.](#) Lindsay R., Scheele W.H., Neer R. et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2024-30.
- [57.](#) Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L. Et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1216-26.
- [58.](#) Felstein J.S., Leder B.Z., Burnett S.M. et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2882-87.
- [59.](#) Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 555-65.
- [60.](#) Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1207-15.

- [61.](#) Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E., Greenspan S.L., Palermo L., Hue T., et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 555-65.
- [62.](#) Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 26. – P. 503-11.
- [63.](#) Finkelstein J.S., Klibanski A., Neer R.M. Et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1989. – Vol. 69. – P. 776-783.
- [64.](#) Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 503-510.
- [65.](#) Benito M., Vasilic B., Wehrli F.W. et al. Effects of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men // *J Bone Miner Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1785-1791.
- [66.](#) Snyder P.J.1, Peachey H., Hannoush P. Et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol. 84 (6). – P. 1966-72.
- [67.](#) Seeman E., Vellas B., Benhamou C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older // *J Bone Miner Res.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1113-1120.
- [68.](#) Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect / M.D. Grynbas [et al.] // *Bone.* – 1996. – Vol. 18. – P. 253-259.
- [69.](#) Meunier PJ, Roux C, Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.459-68.
- [70.](#) Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2816-22.
- [71.](#) Kaufman J.M., Audran M., Bianchi G. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98(2). – P. 592-601.
- [72.](#) Ringe J.D., Dorst A., Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis // *Arzneimittelforschung.* – 2010. – Vol. 60. – P. 267-72.
- [73.](#) ****Из-за различных методов измерения в зависимости от аппаратуры наиболее приемлемым для оценки МПКТ является использование Т-критерия, который представляет собой количество СО выше или ниже среднего показателя пика костной массы
- [74.](#) ***Сила и доказательность рекомендаций оценены по системе GRADE: 1 – сильная рекомендация, 2 – слабая рекомендация; уровни доказательности: очень низкий, низкий, умеренный, высокий.