BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129

Обзорная статья / Review article

Эндокринология

Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики

Е.В. Бирюкова[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

М.В. Шинкин[2], https://orcid.org/0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[2] Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Традиционно остеопороз (ОП) рассматривался как патология, преимущественно свойственная женщинам постменопаузального возраста и мужчинам преклонного возраста, и проблеме этого заболевания среди лиц мужского пола до недавнего времени не придавалось достаточного значения. Вместе с тем в настоящее время ОП у мужчин общепризнанно считается важной проблемой современного здравоохранения. С учетом этиологических, патогенетических характеристик различают первичный и вторичный ОП. В структуре мужского ОП до 40–60% всех случаев приходится на вторичную форму. Одной из частых причин потери костной массы у мужчин является гипогонадизм. Исходно лица мужского пола обладают большой костной массой по сравнению с женщинами и, соответственно, большей прочностью костей. У мужчин в возрасте старше 50 лет не наблюдается быстрой потери костной массы, как у женщин после менопаузы, снижение массы кости происходит линейно и постепенно. С возрастом у мужчин наблюдается относительное сохранение количества трабекул на фоне их более выраженного истончения, связанных со снижением активности образования остеобластов. Хотя распространенность ОП среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, клинические последствия ОП для мужчин имеют большое значение. Профилактика ОП и низкотравматических переломов является доминирующей стратегией в антиостеопоретической терапии. Согласно действующим рекомендациям по лечению ОП у мужчин препаратами выбора являются бисфосфонаты (БФ). Золендроновая кислота является высокоэффективным азотсодержащим БФ – первым препаратом для однократного ежегодного введения. Внутривенное введение золедроновой кислоты так же эффективно снижает риск переломов у мужчин, как и у женщин.

Ключевые слова: остеопороз, мужской пол, золедроновая кислота, бисфосфонаты, переломы костей

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):120–129. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options

Elena V. Biryukova[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin[2], https://orcid.org/0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

[2] Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Osteoporosis (OP) has traditionally been seen as a pathology that mainly occurs in postmenopausal women and elderly men, and until recently, the problem of this disease among males has not been given sufficient priority. At the moment, however, OP in men is widely acknowledged to be an important issue of modern health care. Given the etiological and pathogenetic characteristics, two categories of OP have been identified: primary and secondary. In the structure of male OP, the secondary category of OP accounts for up to 40-60 % of all cases. Hypogonadism is one of the common causes of bone loss in men. Initially, males develop a larger bone mass compared to women and, accordingly, greater bone strength. Men over the age of 50 do not undergo rapid bone mass loss, as women do after menopause, and the bone mass decreases more gradually, in a linear manner. With ageing, the trabecular number (Tb.N) in men are relatively maintained with underlying more pronounced thinning of Tb. N associated with decreased osteoblast-forming activity. Although the prevalence of OP among men is significantly lower than among women, the clinical consequences of OP in men are of a great importance. The primary strategy of the anti-osteoporotic therapy is to prevent OP and low-traumatic fractures. According to the current guidelines for the treatment of OP in men, bisphosphonates (BP) are the drugs of choice. Zoledronic acid is a highly effective nitrogen-containing BP, the first drug to be injected once a year. Intravenous injection of zoledronic acid is as effective in reducing the risk of fractures in men as in women.

Keywords: osteoporosis, male sex, zoledronic acid, bisphosphonates, bone fractures

For citation: Biryukova E.V., Shinkin M.V. Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):120–129. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., 2021

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике многие специалисты неизбежно сталкиваются с проблемой остеопороза (ОП), что обусловлено растущей распространенностью этой патологии, особенно с учетом постарения населения, более широкими диагностическими возможностями. Это заболевание имеет большое медико-социальное значение, поскольку приводит к огромным экономическим потерям общества в целом [1, 2]. До развития осложнений ОП практически не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на раннее выявление заболевания. Важная особенность ОП заключается в снижении прочности кости, из-за которой многим пациентам со временем придется испытать опасные осложнения этого заболевания – переломы при минимальных травмах. Ежегодно в мире по причине ОП возникает 8,9 млн переломов, которые могут привести к необратимой потере трудоспособности [3]. После возникновения первого перелома запускается так называемый каскад переломов, при этом риск повторного остеопоретического перелома (ОП перелома) значимо возрастает [4].

Традиционно ОП рассматривался как патология, преимущественно свойственная женщинам постменопаузального возраста и мужчинам преклонного возраста, и проблеме этого заболевания среди лиц мужского пола не придавалось достаточного значения. К тому же в силу скрытого течения ОП (до возникновения ОП перелома) не всегда привлекает внимание ни самого пациента, ни врача, ввиду чего остается нераспознанным, особенно у лиц мужского пола, поскольку специалисты не всегда осведомлены о необходимости обследовать мужчин на предмет ОП [5, 6]. При этом пациент, перенесший ОП перелом, не всегда получает антиостеопоретическую терапию, а мужчины реже, чем женщины, получают терапию [7]. Метаанализ литературы показывает, что ОП у мужчин недооценивается и недостаточно лечится в рамках как первичной, так и вторичной профилактики низкотравматических переломов [8].

В настоящее время ОП у мужчин признается важной проблемой современного здравоохранения [9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 4–6% мужчин старше 50 лет страдают ОП, а остеопения выявляется значительно чаще. У мужчин после 50 лет пожизненный риск перелома колеблется от 13 до 25%, что ниже такового для женщин (до 50%) [10, 11].

С учетом этиологических, патогенетических характеристик различают первичный и вторичный ОП, преобладающей формой является первичный ОП – самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, но чаще встречается у женщин в постменопаузе [6, 8, 9]. На долю вторичных форм в общей структуре ОП приходится около 15–20%; в большинстве случаев это проявление других заболеваний или следствие приема ряда лекарственных средств, отрицательно воздействующих на костную ткань [12–14]. В структуре мужского ОП до 40–60% всех случаев приходится на вторичную форму, причем потенциальный риск переломов при вторичном ОП сопоставим с таковым при первичной форме заболевания. Следовательно, перед принятием решения о лечении ОП у мужчин необходимо тщательно проанализировать и попытаться устранить возможные факторы риска, которые могли способствовать развитию ОП [8, 10].

Одной из частых причин потери костной массы у мужчин является гипогонадизм (16–30% случаев), наблюдающийся примерно у 20–30% мужчин с переломами позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами бедра [15, 16]. Стероидный ОП относится к наиболее тяжелым формам вторичного ОП. Эндогенный гиперкортицизм – достаточно редкая патология, самую частую проблему представляет ОП вследствие лечения фармакологическими дозами глюкокортикоидов (ятрогенный гиперкортицизм). Прочность костной ткани начинает снижаться уже на ранних этапах такой фармакотерапии, а ОП переломы наблюдаются у 30–50% пациентов. Наиболее высокий риск существует у пациентов, принимающих препараты этого класса в дозе 7,5 мг/сут и более (в эквиваленте к преднизолону) [12, 13].

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ КОСТНОЙ МАССЫ У МУЖЧИН

Исходно мужчины обладают большой костной массой по сравнению с женщинами, и, соответственно, большей прочностью костей. Интересно, что в период полового созревания у лиц мужского пола наблюдаются более выраженное периостальное формирование на фоне синергичного анаболического действия андрогенов, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) на костную массу и, следовательно, увеличение размера и прочности кости [17, 18]. У лиц женского пола в пубертатный период, наоборот, преобладает образование эндостальной кости (эндокортикальное формирование), поскольку эстрогены подавляют периостальный остеогенез, что приводит к формированию более узкой костномозговой полости и меньшему диаметру кости [17].

Снижение секреции тестостерона у мужчин старшего возраста происходит значительно медленнее, и быстрой потери костной массы, как у женщин в период пери- и постменопаузы на фоне нарастания дефицита эстрогенов, нет. Как следствие, увеличение частоты ОП переломов с возрастом у мужчин отсрочено на 5–7 лет по сравнению с женщинами [9, 10]. Причем концентрация тестостерона у мужчин обратно коррелирует с риском переломов [19]. Андрогены также имеют важное влияние на развитие мышечной массы, которая также больше у лиц мужского пола и снижает риск падения. Возрастной дефицит андрогенов играет ведущую роль в саркопении, ассоциированной с риском падений и ОП переломами [20].

Дефицит половых стероидов может быть объединяющим фактором в патофизиологии ОП [8, 21]. Увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с возрастом может стать основной причиной снижения уровня половых стероидов у мужчин, что, в свою очередь, приводит к снижению концентрации биодоступного тестостерона и эстрогенов. Возрастное снижение уровня тестостерона у мужчин происходит медленно

по сравнению с достаточно быстрым снижением уровня эстрогенов у женщин после наступления менопаузы. Характер потери костной массы у мужчин, по-видимому, отличается от такового у женщин [8, 21, 22]. По данным исследований, у мужчин наблюдается относительное сохранение количества трабекул, но при этом их более выраженное, чем у женщин, истончение, ассоциированное со снижением активности образования остеобластов. Благодаря лучшей сохранности микроструктуры губчатой кости у мужчин наблюдается более низкая частота переломов в сравнении с женщинами [22, 23].

У мужчин в возрасте 50+ не наблюдается быстрой потери костной массы, как у женщин в годы после менопаузы, снижение массы кости происходит линейно и постепенно (*рис. 1*) [24]. Изучение ежегодной потери костной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) шейки бедренной кости у 769 мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше (n = 769) показало, что МПК (минеральная плотность костной ткани) снижается в среднем на 0,82% в год у мужчин и на 0,96% в год у женщин, наибольший спад кривой МПК наблюдается у женщин в возрасте 65–69 лет, а у мужчин в возрасте 74–79 лет [25]. Уже к 65–70 годам лица обоего пола теряют костную массу с одинаковой скоростью, что повышает риск ОП переломов [2, 22].

ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА – НИЗКОТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ

Уменьшение массы и изменение микроархитектоники кости приводят к нарастающему снижению МПК, из-за чего со временем многим пациентам придется испытать осложнения ОП – низкотравматические переломы, которые, с одной стороны, могут привести к необратимой потере трудоспособности, но с другой – их можно предотвратить своевременными нефармакологическими и фармакологическими вмешательствами. Согласно исследованиям, у 30% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум один ОП перелом [25, 26].

Средний возраст, при котором возникают ОП переломы у мужчин, примерно на 5–10 лет старше, чем у женщин, в зависимости от типа перелома; пожизненный риск переломов у мужчин составляет 10–25%, при этом наиболее опасны переломы проксимального отдела бедра, не только приводящие к инвалидизации, но и угрожающие жизни [4, 27]. Хотя распространенность ОП среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, клинические последствия ОП для мужчин имеют большое значение: смертность после перелома шейки бедра и потеря независимости выше у лиц мужского пола, чем у женского [4, 28, 29]. Согласно различным исследованиям, смертность в течение первого года после перелома бедра составляет 31–43% у мужчин и 17–31% у женщин [28, 30].

На фоне прогнозируемого роста продолжительности жизни в РФ в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев низкотравматических ОП переломов; в частности, к 2035 г. у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [31].

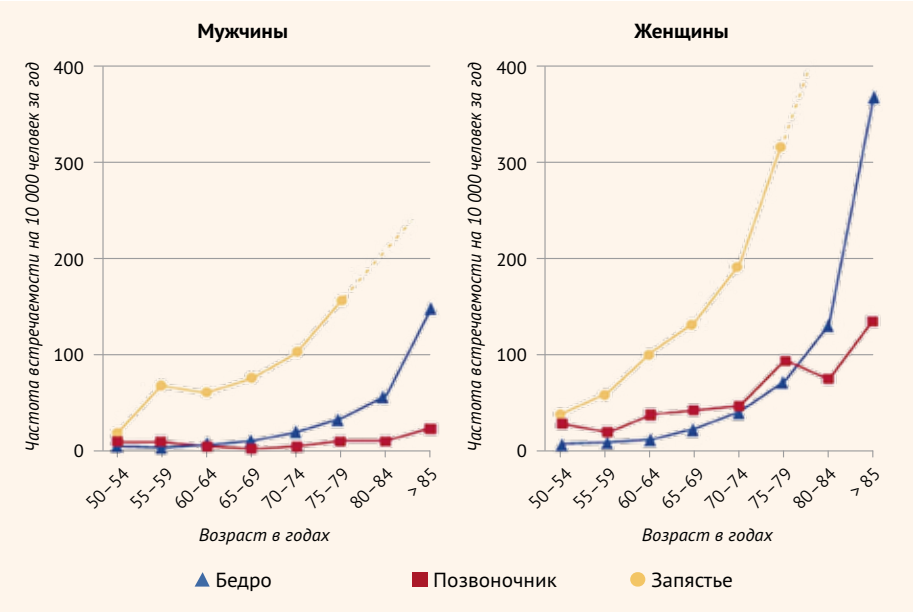
ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У МУЖЧИН

Клинические проявления ОП могут длительное время отсутствовать, поэтому диагностировать его до развития ОП перелома достаточно сложно, однако можно выявить пациентов, входящих в группу риска и предотвратить в дальнейшем прогрессирование заболевания [31–33]. В настоящее время при сборе жалоб и анамнеза в группе всех женщин в постменопаузальном периоде и мужчин старше 50 лет необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность низкотравматического перелома с использованием алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска перелома) как скрининга для выявления групп с высокой вероятностью переломов [33]. Ключевые клинические факторы риска ОП переломов, доказавшие свой независимый вклад в МПК, включенные в алгоритм FRAX, представлены в *табл. 1*.

У лиц обоего пола возраст, предшествующий низкотравматический перелом и МПК шейки бедра составляют значительную долю риска ОП переломов с дальнейшим независимым вкладом дополни-

Рисунок 1. Частота встречаемости различных остеопоретических переломов различной локализации в зависимости от пола

Figure 1. Incidence of different osteoporetic fractures of different localization depending on gender



● ***Таблица 1.*** Факторы риска, включенные в модель расчета вероятности переломов Всемирной организации здравоохранения (FRAX) [33]
● ***Table 1.*** Risk factors included in the World Health Organization Fracture Risk Assessment tool (FRAX) [33]

Факторы риска, включенные в инструмент FRAX	
Возраст	Ревматоидный артрит
Пол	Переломы бедра у родителей в анамнезе
Предшествующий ОП перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее)	Вторичные причины остеопороза: сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (< 40 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническая болезнь почек
МПК шейки бедра	Курение (на данный момент)
Низкий индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2)	Прием алкоголя (3 порции/сут или более)
Пероральный прием глюкокортикоидов ≥ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение > 3 мес. (вне зависимости от давности)	

тельных факторов риска. Существуют и другие факторы риска. Среди последних у мужчин имеют значение прием кортикостероидов, чрезмерное употребление алкоголя, гипогонадизм. В последнее время становятся актуальными и другие причины, связанными с андрогенной депривацией при раке предстательной железы (РПЖ), с антиретровирусной терапией у ВИЧ-инфицированных пациентов, с иммуносупрессивной терапией у пациентов с трансплантированными органами, что увеличивает риски ОП переломов [5, 8].

РПЖ – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин, в комплексном лечении которой широко применяется андрогендепривационная терапия (АДТ). Наибольшее число заболевших находятся в возрасте 50–70 лет. Среди больных РПЖ, получающих АДТ, гипогонадизм является основным фактором риска развития ОП. Частота переломов может достигать 20% в первые 5 лет терапии АДТ. Переломы на фоне АДТ являются самостоятельными предикторами, уменьшающими выживаемость при РПЖ [34].

Распространенность ОП переломов коррелирует со значениями МПК. В проспективном 10-летнем исследовании J.A. Cauley et al. с участием 6000 пожилых мужчин изучались факторы риска перелома шейки бедра. Пожилой возраст (≥ 75 лет), низкий уровень МПК шейки бедра, курение в настоящее время, более высокий рост и потеря роста с 25 лет, переломы в анамнезе, использование трициклических антидепрессантов, инфаркт миокарда или стенокардия в анамнезе, гипертиреоз, болезнь Паркинсона, более низкое потребление белка были связаны с повышенным риском перелома шейки бедра. У мужчин с МПК в диапазоне ОП при наличии 4 или более из этих факторов частота переломов бедра была примерно в 30 раз выше, чем у мужчин с нормальной МПК и без указанных факторов риска [35].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Очевидно, что профилактика ОП и низкотравматических переломов является доминирующей стратегией в антиостеопоретической терапии. К тому же профилактические мероприятия неоспоримо менее финансово обременительны в сравнении с затратами на длительную реабилитацию после ОП переломов (*табл. 2*) [36].

● ***Таблица 2.*** Выраженность антипереломного эффекта у антиостеопоретических препаратов, зарегистрированных для лечения постменопаузального остеопороза ([36] с изменениями)
● ***Table 2.*** Intensity of anti-fracture effect of anti-osteoporotic drugs registered for the treatment of postmenopausal osteoporosis ([36] with changes)

Препарат	Область воздействия			
	Вертебральные переломы	Невертебральные переломы	Переломы бедра	Переломы предплечья
Алендронат	+++	+++	+++	+
Ибандронат	+++	++	+	–
Ризедронат	+++	+++	+++	+
Золедроновая кислота	+++	+++	+++	–
Деносумаб	+++	+++	+++	–
Терипаратид	+++	++	+	–
Ралоксифен	+++	–	–	–

Примечание. +++ – уровень доказательности высокий; ++ – уровень доказательности средний; + – уровень доказательности низкий; – – доказательства отсутствуют или недостаточны.

Анализ всех проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы длительностью не менее 3 лет, проведенных с целью определения антипереломного эффекта антиостеопоретических препаратов, показывает, что их применение позволяет снижать относительный риск вертебральных переломов на 30–70%, а переломов бедра – на 30–51% [36, 37].

Сегодня невозможно представить фармакотерапию ОП без использования бисфосфонатов (БФ). Широкая доказательная база позволила включить БФ в действующие рекомендации как лекарственные средства первой линии для лечения различных форм ОП [5, 16, 33]. Наиболее эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 5 мг внутривенно капельно 1 раз в 12 мес.), показанием для назначения которой является постменопаузный ОП, ОП у мужчин и ОП на фоне приема глюкокортикоидов (ГК) [38–40].

БФ увеличивают МПК у мужчин и оказывают влияние на маркеры метаболизма костной ткани подобно действию у женщин. В клинических исследованиях показано, что БФ

Рисунок 2. Химическая структура бисфосфонатов
Figure 2. Chemical structure of bisphosphonates

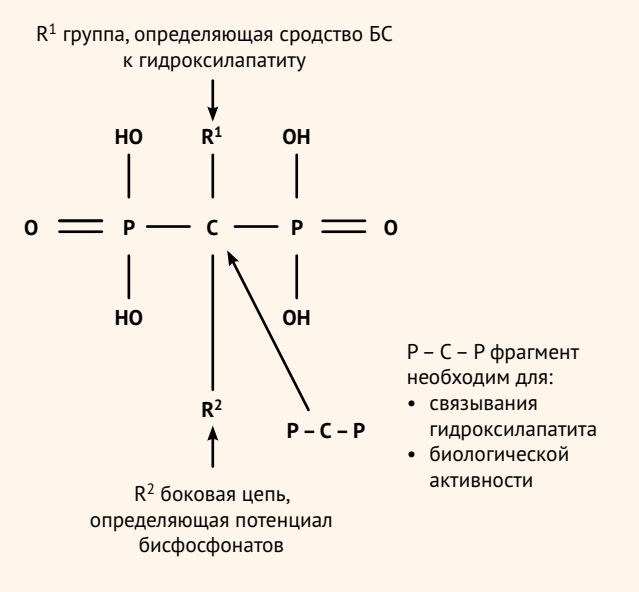


Таблица 3. Сравнительная активность бисфосфонатов
Table 3. Comparative activity of bisphosphonates

Активность	Препарат
1 x	этидронат
10 x	клодронат, тилудронат
100 x	памидронат
1000 x	алендронат
10 000 x	золедронат, ибандронат, ризедронат

эффективны и безопасны у мужчин с первичным и вторичным ОП, включая гипогонадизм и стероидный ОП [41–43].

БФ представляют собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов, устойчивые, в отличие от пирофосфата, к ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Химическую структуру БФ отличает замена атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P – C – P), а также наличие в боковых цепях двух радикалов: R^1-OH – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R^2 – определяющая воздействие лекарственных средств на костные клетки (*рис. 2*) [44]. Селективное влияние БФ на костную ткань обусловлено высоким сродством препаратов к кристаллам костного гидроксиапатита, как следствие – их высокая способность откладываться в зонах образования новой кости, где интенсивно протекают процессы ремоделирования [45].

Золендроновая кислота стала первым препаратом для однократного ежегодного введения в лечении ОП [46]. Антирезорбтивный потенциал золендроната в 10 000 раз превышает потенциал БФ первого поколения, воздействие золедроновой кислоты на костную ткань сходно с таковым для других БФ (*табл. 3*) [47]. Среди БФ золендроновая кислота обладает наибольшей способностью связываться с гидроксиапатитом кости.

Молекула золендроновой кислоты имеет в своей структуре два атома азота в пятичленном гетероцикле в позиции R^2 [46]. В ряду БФ азотсодержащие средства (амино-БФ) являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолизиса по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота [45]. Золендроновая кислота, как и другие амино-БФ, блокирует синтез фарнезилдифосфатсинтазы, что нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью и ускоряя апоптоз клетки. Одновременно отмечается потеря клетками – предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования в сторону формирования костной ткани [40, 45].

ОП является хроническим заболеванием, лечение которого представляет длительный процесс, поэтому от приверженности пациента к режиму лечения напрямую зависит и прогноз недуга. Между тем будет ли пациент регулярно принимать препарат, зависит не только от его эффективности, переносимости, но и от удобства применения. Существенным аргументом в пользу золендроновой кислоты, обеспечивающим приверженность пациентов антиостеопоретической терапии, является возможность применения препарата в дозе 5 мг методом однократной внутривенной инфузии 1 раз в год [22, 24]. Режим применения препарата золендроновой кислоты способствует уменьшению числа побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ, характерных для применения пероральных форм БФ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

За время, прошедшее с момента появления золендроновой кислоты в клинической практике, накоплена мощная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности этого амино-БФ в лечении различных форм ОП [6, 28, 29]. Согласно действующим рекомендациям по лечению ОП у мужчин препаратами выбора являются БФ [33, 36, 40, 41].

ОП – это основная причина переломов шейки бедра, последствия которых катастрофические: 1/5 пациентов погибает в течение полугода, у 1/2 выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а 1/3 нуждаются в длительном уходе и теряют независимость [4, 24, 27]. Значительный интерес представляет многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование HORIZON-RFT (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial) с участием 2127 пациентов (76,7% женщин и 23,3% мужчин), ранее подвергшихся хирургическому лечению перелома шейки бедренной кости, в котором изучали влияние терапии золедроновой кислотой на частоту новых клинических переломов и показатели летальности [48]. Инфузию

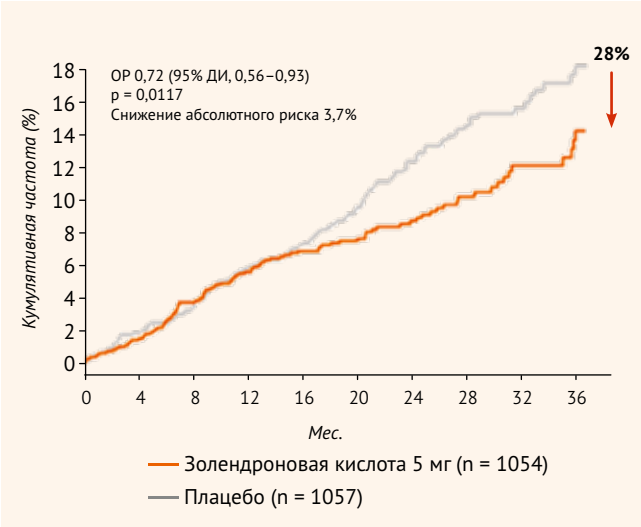
золедроновой кислотой проводили через 90 дней после остеосинтеза. Риск развития новых патологических переломов бедра снизился на 35%, отмечено снижение на 28% смертности по разным причинам по сравнению с группой плацебо (*рис. 3*), что подтверждает высокую клиническую эффективность золедроновой кислоты у такой категории пациентов с ОП. Применение золедроновой кислоты приводило к увеличению минерализации бедра: МПК в проксимальных отделах бедренной кости была существенно выше в этой группе. В исследовании продемонстрирована эффективность применения золедроновой кислоты у пациентов после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, у которых наблюдалось снижение частоты новых клинически выраженных переломов и летальных исходов.

Эффективность золедроновой кислоты в отношении новых ОП переломов оценивалась в исследовании S. Boonen et al. с участием 1200 мужчин в возрасте 50–85 лет, которые получали золедроновую кислоту или плацебо в течение двухлетнего периода и дополнительно препараты кальция и витамин D [49]. К концу исследования у мужчин, получавших золедроновую кислоту, наблюдалось снижение на 67% риска морфометрических вертебральных переломов позвонков (1,6% в группе лечения против 4,9% для плацебо; относительный риск (ОР) 0,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,70; p = 0,002) по сравнению с группой плацебо. МПК была выше у мужчин, получавших золедроновую кислоту (p < 0,05 для обоих сравнений), по сравнению с плацебо. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших золедроновую кислоту, фиксировалось меньше переломов позвонков от умеренной до тяжелой степени (p = 0,03), а также меньшая потеря роста (P = 0,002). Важно отметить, что результаты были аналогичными у пациентов с андрогенным дефицитом. Группы лечения золедроновой кислотой и плацебо существенно не различались по частоте летальных исходов (2,6 и 2,9% соответственно) или серьезным нежелательным явлениям (25,3 и 25,2%).

Клинический опыт свидетельствует, что золендронат высокоэффективен при большинстве форм ОП, включая стероидный [50, 51]. В частности, в исследовании D.M. Reid et al., в котором золендронат или ризедронат назначался 833 мужчинам и женщинам, получавшим преднизолон в суточной дозе ⩾ 7,5 мг [50], участники клинического исследования в зависимости от продолжительности применения кортикостероидов (⩽ 3 или > 3 мес.) были стратифицированы в две подгруппы: профилактики и лечения. Спустя 1 год после лечения золендронатом отмечено достоверно большее повышение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ризендронатом (4,06 против 2,71% соответственно, p = 0,0001); аналогичная ситуация касалась МПК бедра (1,45 против 0,39% соответственно, p = 0,005). Подобные результаты были получены и в подгруппе профилактики. По данным другого сравнительного исследования золедроновая кислота увеличивает МПК у мужчин, принимающих пероральные глюкокортикоиды, в большей степени, чем ризедронат [51].

Рисунок 3. Снижение риска общей смертности при применении препарата золендроновой кислоты у пациентов после перелома бедренной кости

Figure 3. Reduction in the risk of all-cause mortality with zoledronic acid in patients after a hip fracture



Согласно крупному метаанализу J. Zhou et al., применение золедроновой кислоты сопровождалось наиболее выраженным в сравнении с другими БФ снижением риска развития вертебральных переломов у мужчин (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15–0,69) [39].

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ОСТЕОСТАТИКС: БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Благодаря расширению знаний в области механизмов развития ОП врачам становятся доступны новые эффективные и безопасные фармпрепараты, позволяющие значительно улучшить возможности лечения ОП и избежать осложнений. В 2019 г. арсенал антиостеопоретической терапии пополнился отечественным препаратом золедроновой кислоты Остеостатикс, который по составу идентичен оригинальному препарату и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций (*табл. 4*). С 2020 г. в рамках импортозамещения этот препарат стал внедряться в клиническую практику. На современном этапе развития здравоохранения РФ применение генерических препаратов в клинической практике является обоснованным как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

В исследовании Н.В. Торопцовой и др. проводилась оценка безопасности и переносимости нового генерического препарата золедроновой кислоты (Остеостатикс) у больных с ОП [38]. Авторы продемонстрировали, что частота нежелательных эффектов (НЭ) находилась на уровне 50,0%, что не превышало таковую при использовании оригинальной золедроновой кислоты в исследованиях реальной клинической практики. Чаще всего отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), который практически у всех больных (92,3%) сопровождался повышением тем-

Таблица 4. Препараты золедроновой кислоты
Table 4. Zoledronic acid drugs

Препарат	Показание	Применение
Акласта® Сандоз – готовый раствор	• постменопаузный ОП (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и вневертебральных переломов; для увеличения минеральной плотности кости); • профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; • ОП у мужчин; • профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов; • профилактика постменопаузного ОП (у пациенток с остеопенией); • костная болезнь Педжета	5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) в/в 1 раз в год
Остеостатикс Фарм-Синтез – готовый раствор		
Резокластин концентрат (5 мг золедроновой кислоты) для приготовления раствора для инфузий 5 мг / 6,25 мл флакон	• постменопаузная форма первичного ОП; • сенильная форма первичного ОП; • вторичный ОП; • костная болезнь Педжета	5 мг в/в 1 раз в год. Перед введением препарат разводят в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций

пературы тела в среднем до 38,4 °С, у 7,7% – болью в животе и тошнотой, с одинаковой частотой (38,5%) – миалгией и артралгией, а у 15,4% – покраснением и резью в глазах. Большинство НЭ возникли у пациенток, ранее не получавших БФ, и развились в течение первых 48 ч после введения препарата, а разрешились в среднем в течение последующих 2 дней. Для купирования ГПС больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или парацетамол. Реакция острой фазы при введении амино-БФ, к которым относится золедроновая кислота, обусловлена увеличением количества лейкоцитов, уровня IgG, провоспалительных цитокинов, а также активацией и нарастанием числа γδ-Т-клеток [52].

Результаты исследования свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности нового препарата золедроновой кислоты, НЭ при применении Остеостатикса встречались с такой же частотой, как и при использовании оригинального препарата в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЗОЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Рекомендуемая доза золендроновой кислоты составляет 5 мг (1 флакон – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Перед введением препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма, что особенно важно для пациентов пожилого возраста, а также для лиц, получающих терапию диуретиками.

До начала применения препарата необходимо оценить расчетную скорость клубочковой фильтрации. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин. Назначение золендроновой кислоты пациентам с клиренсом креатинина < 35 мл/мин не рекомендуется из-за недостаточного клинического опыта применения препарата в этой популяции больных.

Гипокальциемия является противопоказанием к назначению лечения золедроновой кислотой; при наличии у больного гипокальциемии необходима обязательная коррекция этого лабораторного сдвига до начала терапии. Дополнительно следует рекомендовать препараты кальция и витамин D.

Поскольку биодоступность, распределение и выведение золедроновой кислоты сходны у больных пожилого возраста и более молодых пациентов, пациентам в возрасте 65 лет и старше не требуется коррекция дозы препарата.

НЭ, которые наиболее часто возникают при терапии золедроновой кислотой, чаще у больных, не получавших ранее терапии БФ по поводу ОП, – это ГПС с повышением температуры, возникающие в первые 3 дня после первичного ввода препарата. Назначение НПВП позволяет легко справиться с указанными явлениями. Также следует отметить появление иногда таких побочных явлений, как головная боль, а также боли в костях и мышцах.

Продолжительность терапии: введение золедроновой кислоты с учетом возраста, анамнеза, наличия переломов и сопутствующих заболеваний рекомендуется минимум в течение 3 лет. Вместе с тем при тяжелом ОП, обусловленном отсутствием желаемого прироста МПК или развитием на фоне лечения низкоэнергетического перелома, терапия может быть продлена до 6 лет. Кроме того, БФ, в частности золедроновую кислоту, можно использовать для поддержания эффекта, полученного при применении терипаратида (после завершения 24 мес. лечения), или для профилактики переломов позвонков после прекращения терапии деносумабом [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что многолетний опыт лечения препаратом золендроновой кислоты в сочетании с высокой эффективностью в отношении предупреждения переломов, удобный режим применения все чаще останавливают наш выбор для стартовой терапии ОП у мужчин, для поддержания эффекта после прекращения терапии другими классами антиостеопоретических препаратов. Применение современных препаратов золендроновой кислоты в комплексной антиостеопоретической терапии вносит незаменимый вклад в успешное лечение различных форм ОП и способствует решению главной цели – снижению риска низкотравматических переломов.

Поступила / Received 29.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2021
Принята в печать / Accepted 16.12.2021

Список литературы

1. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., Mohammadi M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0.
2. Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010–2018. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
3. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–1733. https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4.
4. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., Scott J.C., Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556–561. https://doi.org/10.1007/s001980070075.
5. Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1474–1482. https://doi.org/10.1056/NEJMcp0707217.
6. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P., Kaufman J.M., Khosla S., Orwoll E., Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2789–2798. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1632-z.
7. Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K., Ambrose C.G., Siff S.J., Heggeness M.H. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2217–2222. https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217.
8. Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L., Bisaccia M., Ceccarini P., Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105. https://doi.org/10.3390/ijms22042105.
9. Wu H., Sun Z., Tong L., Wang Y., Yan H., Sun Z. Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis: a neglected field deserves more attention. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):154. https://doi.org/10.1007/s11657-021-01016-2.
10. Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3431–344. https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6060.
11. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;14(2):3–6. https://doi.org/10.14341/osteo201123-6.
12. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006;12(4):436–445. https://doi.org/10.4158/EP.12.4.436.
13. Woolf A.D. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):370–375. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5c7.
14. Wu Q., Qu W., Crowell M.D., Hentz J.G., Frey K.A. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):753–763. https://doi.org/10.1002/jbmr.1813.
15. Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1845–1853. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1421-0.
16. Porcelli T., Maffezzoni F., Pezzaioli L.C., Delbarba A., Cappelli C , Ferlin A. Male osteoporosis: diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):R75–R93. https://doi.org/10.1530/EJE-20-0034.
17. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4576–4584. https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7960.
18. Khosla S., Riggs B.L., Atkinson E.J., Oberg A.L., McDaniel L.J., Holets M. et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):124–131. https://doi.org/10.1359/JBMR.050916.
19. Bachrach B.E., Smith E.P. The role of sex steroids in bone growth and development: Evolving new concepts. *The Endocrinologist*. 1996;6(5):362–368. Available at: https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The_Role_of_Sex_Steroids_in_Bone_Growth_and.3.aspx.
20. Verschueren S., Gielen E., O'Neill T.V., Pye S.R., Adams J.E., Ward K.A. et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87–98. https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z.
21. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L. et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):47–54. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.2.
22. Lambert J.K., Zaidi M., Mechanick J.I., Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(4):229–236. https://doi.org/10.1007/s11914-011-0066-z.
23. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017;4602129. https://doi.org/10.1155/2017/4602129.
24. Khosla S. Update in male osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):3–10. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1740.
25. Jones G., Nguyen T., Sambrook P., Kelly P.J., Eisman J.A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ*. 1994;309(6956):691–695. https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.691.
26. Guzon-Illescas O., Fernandez E.P., Villarias N.C., Donate F.J.Q., Peña M., Blas C.A. et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):203. https://doi.org/10.1186/s13018-019-1226-6.
27. Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E., Edna T., Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):73–78. https://doi.org/10.1007/s001980050197.
28. Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010;39(2):203–209. https://doi.org/10.1093/ageing/afp221.
29. Wright N.C., Saag K.G., Curtis J.R., Smith W., Kilgore M.L., Morrisey M.A. et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2325–2332. https://doi.org/10.1002/jbmr.1684.
30. Wehren L.E., Hawkes W.G., Orwig D.L., Hebel J.R., Zimmerman S.I., Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2231–2237. https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2231.
31. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73. https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3.
32. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(3):34–40. https://doi.org/10.14341/osteo12352.
33. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426.
34. Adler R.A. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2011;68(2):143–147. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.003.
35. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., Cummings S.R., Ensrud K.E., Bauer D.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2016;31(10):1810–1819. https://doi.org/10.1002/jbmr.2836.
36. Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A., Lim Y.W., Gellad W.F., Suttorp M.J. et al. *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/.
37. Зоткин Е.Г. Некоторые особенности лечения бисфосфонатами инволютивного остеопороза у людей старшего возраста. *Фарматека*. 2014;(7):25–30. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13446.
38. Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В., Феклистов А.Ю. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. *Современная ревматология*. 2021;15(5):62–67. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-62-67.
39. Zhou J., Wang T., Zhao X., Miller D.R., Zhai S. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):117–128. https://doi.org/10.1007/s40744-016-0030-6.
40. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032–1045. https://doi.org/10.4065/83.9.1032.
41. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et. al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061.
42. Rochira V., Antonio L., Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*. 2018;6(2):272–285. https://doi.org/10.1111/andr.12470.
43. Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M., Gruntmanis U., Fries M.A., Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970–976. https://doi.org/0.1016/j.bone.2009.12.034.
44. Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of actions of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493.
45. Santora A.C., Sharma A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy. In: Leder B., Wein M. (eds.). *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology*. Humana, Cham; 2020. P. 277–307. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14.
46. Rizzoli R. Zoledronic Acid for the Treatment and Prevention of Primary and Secondary Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(1):3–16. https://doi.org/10.1177/1759720X09352920.
47. Carbonare L.D., Zanatta M., Gasparetto A., Valenti M.T. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:121–137. https://doi.org/10.2147/DHPS.S6285.
48. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et. al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941.

49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et. al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061.
50. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoprosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial . *Lancet*. 2009;373(9671):1253–1263. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
51. Serefoglu E.C., Tandogdu Z. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:219–223. https://doi.org/10.2147/tcrm.s7245.
52. Panagiotakou A., Yavropoulou M., Nasiri-Ansari N., Makras P., Basdra E.K., Papavassiliou A.G., Kassi E.N. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020;110:154264. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154264.
53. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. https://doi.org/10.14341/osteo12710.

References

1. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M.H., Rabieenia E., Shohaimi S., Mohammadi M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0.
2. Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010–2018. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
3. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–1733. https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4.
4. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., Scott J.C., Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556–561. https://doi.org/10.1007/s001980070075.
5. Ebeling P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1474–1482. https://doi.org/10.1056/NEJMcp0707217.
6. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P., Kaufman J.M., Khosla S., Orwoll E., Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2789–2798. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1632-z.
7. Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K., Ambrose C.G., Siff S.J., Heggeness M.H. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2217–2222. https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217.
8. Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L., Bisaccia M., Ceccarini P., Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105. https://doi.org/10.3390/ijms22042105.
9. Wu H., Sun Z., Tong L., Wang Y., Yan H., Sun Z. Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis: a neglected field deserves more attention. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):154. https://doi.org/10.1007/s11657-021-01016-2.
10. Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3431–344. https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6060.
11. Lesnyak O.M. Audit of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(2):3–6. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo201123-6.
12. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006;12(4):436–445. https://doi.org/10.4158/EP.12.4.436.
13. Woolf A.D. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):370–375. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f5c7.
14. Wu Q., Qu W., Crowell M.D., Hentz J.G., Frey K.A. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):753–763. https://doi.org/10.1002/jbmr.1813.
15. Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1845–1853. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1421-0.
16. Porcelli T., Maffezzoni F., Pezzaioli L.C., Delbarba A., Cappelli C , Ferlin A. Male osteoporosis: diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):R75–R93. https://doi.org/10.1530/EJE-20-0034.
17. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4576–4584. https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7960.
18. Khosla S., Riggs B.L., Atkinson E.J., Oberg A.L., McDaniel L.J., Holets M. et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):124–131. https://doi.org/10.1359/JBMR.050916.
19. Bachrach B.E., Smith E.P. The role of sex steroids in bone growth and development: Evolving new concepts. *The Endocrinologist*. 1996;6(5):362–368. Available at: https://journals.lww.com/theendocrinologist/Abstract/1996/09000/The_Role_of_Sex_Steroids_in_Bone_Growth_and.3.aspx.
20. Verschueren S., Gielen E., O'Neill T.V., Pye S.R., Adams J.E., Ward K.A. et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87–98. https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z.
21. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L. et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):47–54. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.2.
22. Lambert J.K., Zaidi M., Mechanick J.I., Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(4):229–236. https://doi.org/10.1007/s11914-011-0066-z.
23. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017;4602129. https://doi.org/10.1155/2017/4602129.
24. Khosla S. Update in male osteoporosis *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):3–10. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1740.
25. Jones G., Nguyen T., Sambrook P., Kelly P.J., Eisman J.A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ*. 1994;309(6956):691–695. https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.691.
26. Guzon-Illescas O., Fernandez E.P., Villarias N.C., Donate F.J.Q., Peña M., Blas C.A. et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):203. https://doi.org/10.1186/s13018-019-1226-6.
27. Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E., Edna T., Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):73–78. https://doi.org/10.1007/s001980050197.
28. Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010;39(2):203–209. https://doi.org/10.1093/ageing/afp221.
29. Wright N.C., Saag K.G., Curtis J.R., Smith W., Kilgore M.L., Morrisey M.A. et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2325–2332. https://doi.org/10.1002/jbmr.1684.
30. Wehren L.E., Hawkes W.G., Orwig D.L., Hebel J.R., Zimmerman S.I., Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2231–2237. https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2231.
31. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73. https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3.
32. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(3):34–40. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12352.
33. Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426.
34. Adler R.A. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2011;68(2):143–147. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.003.
35. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., Cummings S.R., Ensrud K.E., Bauer D.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2016;31(10):1810–1819. https://doi.org/10.1002/jbmr.2836.
36. Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A., Lim Y.W., Gellad W.F., Suttorp M.J. et al. *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/.
37. Zotkin E.G. Some features of bisphosphonate treatment of involutive osteoporosis in older people. *Farmateka*. 2014;7(280):25–30. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13446.
38. Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-62-67.
39. Zhou J., Wang T., Zhao X., Miller D.R., Zhai S. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):117–128. https://doi.org/10.1007/s40744-016-0030-6.

40. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032–1045. https://doi.org/10.4065/83.9.1032.
41. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et. al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061.
42. Rochira V., Antonio L., Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*. 2018;6(2):272–285. https://doi.org/10.1111/andr.12470.
43. Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M., Gruntmanis U., Fries M.A., Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970–976. https://doi.org/0.1016/j.bone.2009.12.034.
44. Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of actions of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493.
45. Santora A.C., Sharma A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy. In: Leder B., Wein M. (eds.). *Osteoporosis. Contemporary Endocrinology*. Humana, Cham; 2020, pp. 277–307. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14.
46. Rizzoli R. Zoledronic Acid for the Treatment and Prevention of Primary and Secondary Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(1):3–16. https://doi.org/10.1177/1759720X09352920.
47. Carbonare L.D., Zanatta M., Gasparetto A., Valenti M.T. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:121–137. https://doi.org/10.2147/DHPS.S6285.
48. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et. al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941.
49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et. al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061.
50. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoprosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial . *Lancet*. 2009;373(9671):1253–1263. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
51. Serefoglu E.C., Tandogdu Z. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:219–223. https://doi.org/10.2147/tcrm.s7245.
52. Panagiotakou A., Yavropoulou M., Nasiri-Ansari N., Makras P., Basdra E.K., Papavassiliou A.G., Kassi E.N. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020;110:154264. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154264.
53. Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12710.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lena@obsudim.ru

Шинкин Михаил Викторович, научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; jendis@ya.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lena@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin, Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; jendis@ya.ru