

Лечение остеопороза у мужчин

А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, А.А. Трудов, Э.З. Рабинович

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail – uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail – uroinfo@yandex.ru

Кешишев Н.Г. – к.м.н., заведующий инновационным отделом научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. e-mail – ironika@mail.ru

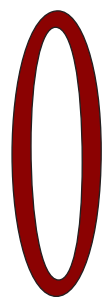
Keshishev N.G. – PhD, head of innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail – ironika@mail.ru

Трудов – м.н.с. инновационного отдела научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Trudov – minor scientific stuff in innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Рабинович Э.З. – н.с. инновационного отдела научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Rabinovich E.Z. – researcher in innovative department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.



Остеопороз у мужчин является значимой медицинской, социальной и экономической проблемой. Несмотря на то, что остеопороз считают более распространенным заболеванием у женщин, было подсчитано, что до одной трети новых переломов вследствие остеопороза происходит у мужчин [1]. Тем не менее, остеопороз считают болезнью женщин. Остеопороз у мужчин часто остается нелеченным, вследствие отсутствия достаточного внимания к данной проблеме, тем самым, повышая риск появления новых переломов [2-5].

Распространенность перелома у мужчин молодого возраста на самом деле выше, чем у женщин, однако, в среднем возрасте это соотношение меняется. Несмотря на относительную хрупкость костей, способствующей возникновению переломов у молодых мужчин, многие из них являются результатом повышенной энергичности и травм, возникающих во время занятий спортом, при дорожно-транспортных происшествиях или во время работы. Потеря костной массы и постепенное ухудшение биомеханических свойств костной ткани, а также регрессия нервно-мышечной функции и, как следствие, повышение склон-

ности к падениям, способствуют экспоненциальному увеличению частоты переломов у пожилых мужчин. Однако, возрастной риск переломов у мужчин после 50 лет в два раза меньше чем у женщин, а переломы вследствие остеопороза происходят в среднем на 5-10 лет позже, чем у женщин. Таким образом, риск переломов вследствие остеопороза у мужчин возникает в более старшем возрасте. Из-за повышения возраста заболеваемости и более короткой продолжительности жизни, риск возникновения переломов у мужчин старше 50 лет ниже (от 13 до 25%), чем у женщин (до 50%) [6-9].

ПРИЧИНЫ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

Остеопороз у мужчин может быть «первичным», который включает в себя старческий остеопороз, болезнь остеопороз-псевдоглиома, и «идиопатический» остеопороз у молодых мужчин. Остеопороз также может быть вторичным, то есть как следствие другой болезни или ее лечения. Некоторые из наиболее распространенных вторичных причин остеопороза у мужчин включают в себя: лечение глюкокортикоидами, злоупотребление алкоголем, обструктивная болезнь легких, гипогона-

дизм, хирургическая кастрация и андроногенная терапия при раке предстательной железы (РПЖ) [9,10]. Различия между первичным и вторичным остеопорозом не являются абсолютными. Действительно, неблагоприятные факторы могут быть просто факторами риска модуляции экспрессии первичного (старческого) остеопороза и играть решающую роль в его патогенезе.

БИСФОСФОНАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

Бисфосфонаты в настоящее время – наиболее изученные и наиболее используемые лекарственные препараты для лечения остеопороза. Они являются ингибиторами резорбции костной ткани. В настоящее время для лечения остеопороза у людей одобрены такие бисфосфонаты, как алендронат, ризедронат и золедроновая кислота.

АЛЕНДРОНАТ

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании на протяжении двух лет оценивалась минеральная плотность костной ткани на фоне ежедневного перорального приема

алендроната в дозе 10 мг с одновременным приемом кальция и витамина D [11]. Субъектами исследования были 241 мужчина в возрасте от 31 до 87 лет (средний возраст 63 года) с подтвержденным остеоденситометрией остеопорозом шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. У половины мужчин, принимавших участие в исследовании, в анамнезе был перелом позвонка на фоне низкого сывороточного уровня свободного тестостерона. Мужчины с вторичными причинами остеопороза были исключены из исследования. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника увеличилась на $7,1 \pm 0,3\%$ у мужчин, получавших алендронат, по сравнению с $1,8 \pm 0,5\%$ у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$); МПКТ шейки бедренной кости увеличилась на $2,5 \pm 0,4\%$ при активном лечении, по сравнению с отсутствием существенных изменений у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Такое увеличение МПКТ на фоне лечения алендронатом у мужчин сопоставимо с аналогичным увеличением ее при приеме алендроната у женщин в постменопаузе. МПКТ не зависела от уровня тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, или наличия исходного перелома позвоночника [12]. Исследование не имело цели оценить эффективность предотвращения переломов, однако у мужчин, получавших алендронат, отмечено меньшее снижение роста (0,6 мм у пациентов, получавших алендронат, против 2,4 мм – у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,02$)), а численное сокращение рисков, как перелома позвоночника, так и переломов других костей не достигло статистической значимости [11].

РИЗЕДРОНАТ

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании была проведена оценка состояния МПКТ на фоне пе-

рорального приема ризедроната в дозе 35 мг одновременно с ежедневным приемом кальция и витамина D на протяжении 2-х лет [13]. В исследовании приняли участие 284 мужчины с подтвержденным остеопорозом поясничного отдела позвоночника T-score $\leq -2,5$ и шейки бедренной кости T-score ≤ -1 , или поясничного отдела позвоночника T-score ≤ -1 и шейки бедренной кости T-score ≤ -2 . Около 35% мужчин уже имели перелом позвоночника. Среднее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным составило 4,5% (95% ДИ: 3,5%, 5,6%, $p < 0,001$) в то время как в шейке бедренной кости значительного увеличения МПКТ не отмечено. Наблюдаемый эффект увеличения МПКТ, а также снижение уровней биохимических маркеров резорбции костной ткани при использовании ризедроната, ранее уже был отмечен при лечении остеопороза в постменопаузе. Эффекты лечения у мужчин, казалось, не зависят от уровня сывороточного тестостерона. Данное исследование не дало возможности изучить риск развития переломов, так как не было существенных различий в частоте их возникновения у пациентов, как с активным лечением, так и получавших плацебо [13].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

По результатам исследования HORIZON, в котором принимали участие 508 мужчин и 1619 женщин с переломом нижней трети бедренной кости, перенесших хирургическое лечение, золедроновая кислота была одобрена к использованию у мужчин с повторными переломами. Пациенты получали Золедроновую кислоту в дозе 5 мг один раз в год внутривенно, одновременно с ежедневным приемом кальция и витамина D [14]. Исследование показало, что активное лечение, по сравнению с плацебо, снижает риск развития клинических переломов на 35% от общего числа исследуемых. В то же время не наблюдалось статистического значимого

различия по количеству переломов у мужчин между группами (16 переломов или 7,45% – при применении золедроновой кислоты и 20 переломов или 8,7% – в группе плацебо). Анализ данных в подгруппе мужчин, участвующих в исследовании, показал, что увеличение МПКТ у мужчин статистически аналогично с таковой у женщин с недавним переломом бедренной кости [14,15].

Ещё в одном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании был изучен риск переломов костей у мужчин с подтвержденным остеопорозом. Пациенты получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год с одновременным ежедневным приемом 1000-1500 мг кальция и 800-1200 МЕ витамина D [16]. В исследование, которое длилось 2 года, вошло 1199 мужчин с первичным, или гипогонадизм-ассоциированным остеопорозом (возраст 50-85 лет, средний 65,8). В исследование были включены мужчины с переломом бедренной кости, шейки бедра, или с переломами тел позвонков легкой или умеренной степени, у которых МПКТ T-score $\leq -1,5$, а также мужчины без переломов, но при наличии у них T-score $\leq -2,5$ в вышеперечисленных костях скелета. Частота возникновения нового морфометрического перелома позвоночника в течение 24-месячного периода в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту составила 1,6%, а в группе плацебо – 4,9%, что говорит о снижении риска на 67% (относительный риск 0,33; 95% ДИ, от 0,16 до 0,70; $p = 0,002$). В целом снижение риска развития перелома позвоночника, повышение МПКТ и снижение уровня биохимических маркеров метаболизма костной ткани соответствовали результатам исследований у женщин в постменопаузе [16,17].

В сравнительном исследовании были оценены две группы мужчин с низкой МПКТ. Мужчины из первой группы получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год, а вторая группа еженедельно

получала алендронат в дозе 70 мг перорально. На протяжении 24 месяцев в обеих группах наблюдалось одинаковое увеличение МПКТ. Изменения биохимических маркеров костного метаболизма были более значимыми для золедроновой кислоты в ранние сроки после внутривенного введения, но сопоставимыми по значению в обеих группах при оценке в 12 и 24 месяца [18].

Вследствие ограниченного объема информации, доступной главным образом из небольших исследований, у мужчин в настоящее время не выявлено никаких проблем гендерного характера, связанных с приемом бисфосфонатов. Также, учитывая более ограниченный клинический опыт применения бисфосфонатов у мужчин, по сравнению с женщинами в постменопаузе, безопасность их применения у мужчин следует рассматривать на основании доказанной безопасности у женщин. Наиболее частыми осложнениями приема бисфосфонатов являются редкое возникновение остеонекроза челюсти и атипичный перелом бедренной кости.

ДЕНОСУМАБ

Деносумаб это «анти-резорбтивный» препарат схожий с бисфосфонатами. Его действие заключается в связывании моноклональных антител и нейтрализации активности “receptor activator of nuclear factor- κ B ligand” (RANKL) – ключевого цитокина остеокластов. Таким образом, деносумаб имеет остеопротегерин-подобную активность. Деносумаб используют для увеличения костной массы у мужчин с высоким риском переломов, страдающих метастатическим РПЖ и получающих андрогендепривационную терапию, и недавно был одобрен для лечения с целью увеличения костной массы у мужчин с остеопорозом.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 36 месяцев, исследованию подвер-

глись мужчины с метастатическим РПЖ, получающие андрогендепривационную терапию. Пациентам один раз в шесть месяцев вводили деносумаб в дозе 60 мг подкожно, с ежедневным приемом, по меньшей мере, 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D [19]. Все пациенты имели гистологически-подтвержденный РПЖ и получали андрогендепривационную терапию (двухсторонняя орхэктомия, или терапии аналогами ЛГРГ) с ожидаемой продолжительностью периода исследования и лечения в течение 12 или более месяцев. Всего исследованию подверглось 734 пациента, около 60% из которых завершили 36-месячное исследование. Возраст пациентов составлял 70 лет и старше, или наблюдались пациенты моложе 70 лет, но с МПКТ в поясничном отделе позвоночника, также шейки бедренной кости по T-score <1. МПКТ в поясничном отделе позвоночника в течение 24 месяцев (т.н. первичная конечная точка) увеличилась на 5,6% в группе деносумаба, и снизилась на 1,0% в группе плацебо. Различие было существенным уже в течение первого месяца наблюдения. Значительное увеличение МПКТ, по сравнению с плацебо, также наблюдались в средней и дистальной трети бедренной кости, шейки бедренной кости на всем протяжении исследования. Уровни биохимических маркеров метаболизма костной ткани значительно уменьшились в группе активного лечения по сравнению с плацебо. Через 36 месяцев у пациентов, получавших деносумаб, отмечалось значительное снижение частоты новых переломов позвонков – 1,5% против 3,9% в группе плацебо (RR, 0,38; 95% CI, 0,19-0,78; $p = 0,006$); частота переломов позвоночника также значительно снизилась после 12 и 24 месяцев лечения ($p = 0,004$) [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном E. Orwoll и соавт., на протяжении одного года оценивали влияние подкожного введения деносумаба в дозе 60 мг каждые 6 месяцев с

одновременным ежедневным приемом кальция и витамина D у мужчин с низкой МПКТ [20]. В исследование были включено 242 мужчины в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст 65 лет) с МПКТ в поясничном отделе позвоночника или шейке бедренной кости по T-score от -2,0 до -3,5, а также пациенты с остеопорозом, имеющие в анамнезе перелом поясничного отдела позвоночника или шейки бедренной кости и МПКТ по T-score от -1,0 до -3,5. Через 12 месяцев приема деносумаба зарегистрировано увеличение МПКТ на 5,7% в поясничном отделе позвоночника, 2,4% – в средней трети бедра, и на 2,1% в шейке бедренной кости, по сравнению с плацебо.

Исследования по применению деносумаба у мужчин не выявили никаких гендерно-специфичных осложнений. При использовании деносумаба возможны редкие, но серьезные побочные эффекты, которые включают в себя потенциально тяжелые реакции гиперчувствительности, гипокальциемию, остеонекроз челюсти и атипичный перелом бедренной кости.

ТЕРИПАРАТИД

Терипаратид – это костеобразующий агент, который представляет из себя аналог паратиреоидного гормона (ПТГ). Это синтетический пептид, состоящий из 34 аминокислот, соответствующих первым 34 из 84 N-концевым наиболее биологически активным аминокислотам ПТГ. Терипаратид является индикатором увеличения костной массы у мужчин, страдающих первичным или гипогонадизм-ассоциированным остеопорозом, с высоким риском развития переломов костей.

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, на основании сравнения МПКТ, рекомендовано применение терипаратида у мужчин в дозе 20 мкг ежедневно в виде подкожных инъекций [21]. В исследование были включены 437 муж-

чин без вторичных причин остеопороза, но с низким уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови и с МПКТ по T-score ≤ -2 в поясничном отделе позвоночника, средней трети бедра или шейке бедренной кости. Изначально около 40% мужчин имели перелом позвоночника в анамнезе, и примерно у половины исследуемых был низкий уровень свободного тестостерона в сыворотке крови. Пациенты (средний возраст около 59 лет) были рандомизированы на три группы. Пациенты первой и второй групп получали 20 или 40 мкг терипаратида один раз в день подкожно, а пациенты третьей группы – плацебо. Вдобавок ко всему, пациенты всех трех групп ежедневно принимали 1000 мг кальция и 400-1200 МЕ витамина D. Исследование было досрочно прекращено (медиана общей экспозиции 11 месяцев), из-за появления информации о развитии остеосаркомы у крыс во время токсикологической оценки животных, что в свою очередь не явилось предиктором повышенного риска для людей, которых лечили в течение относительно коротких периодов времени. Увеличение МПКТ в конечной точке исследования (медиана 11 месяцев) в поясничном отделе позвоночника составило $5,87 \pm 4,50\%$ и $9,03 \pm 6,46\%$ для 20 и 40 мкг дозы, соответственно, $1,53 \pm 3,95\%$ и $2,93 \pm 6,34\%$ – в шейке бедра и $1,17 \pm 2,94\%$ и $2,33 \pm 4,41\%$ – в средней трети бедренной кости. Изменение МПКТ в поясничном отделе позвоночника при приеме терипаратида в дозе 20 мкг соответствовало таковой при лечении женщин в постменопаузе. Характер изменений биохимических маркеров, заключавшийся в увеличении маркеров образования костной ткани с последующим увеличением маркеров резорбции кости, также соответствовали результатам у женщин в постменопаузе. Эффекты от лечения не зависели от исходных характеристик пациента, таких как возраст, наличие перелома или низкого тестостерона в сыворотке крови [21].

В последующем около 80% па-

циентов согласились продолжить исследование без приема терипаратида, но с возможностью получать другие виды терапии на протяжении 18 месяцев [22]. После прекращения лечения отмечено снижение МПКТ во всех группах наблюдения. Наибольшее снижение МПКТ отмечалось в поясничном отделе позвоночника. Не было выявлено зависимости скорости снижения МПКТ от концентрации тестостерона, однако это снижение было меньше у мужчин, которые получали бисфосфонаты. С момента начала лечения и до визита после 18 месяцев наблюдения, более низкая частота умеренных и тяжелых переломов позвонков наблюдалась в группах приема терипаратида в дозе 20 и 40 мкг по сравнению с плацебо ($p = 0,01$), но эти данные следует интерпретировать с осторожностью, потому что около 22% пациентов в какой-то момент в течение периода наблюдения использовали бисфосфонаты. Снижение риска вертебральных переломов у мужчин были практически такими же, как и у женщин в постменопаузе [22].

Были проведены исследования, в которых у мужчин с остеопорозом сравнивали эффекты монотерапии терипаратидом, монотерапии алендронатом и комбинированной терапии алендронатом и терипаратидом. Установили, что монотерапия терипаратидом является наиболее эффективной, если судить по изменениям МПКТ и биохимических маркеров, а также, что одновременное использование бисфосфонатов проявляется прямым анаболическим действием терипаратида на кости [23,24]. Несмотря на то, что существуют аналогичные наблюдения для комбинированной терапии алендронатом и терипаратидом у женщин [25], этот вопрос остается нерешенным ввиду малого срока наблюдений у женщин в постменопаузе, предлагая некоторые дополнительные возможности для комбинированной терапии терипаратидом и золедроновой кислотой [26].

Основные побочные реакции терипаратида – это тошнота, голово-

кружение, головная боль и боль в конечностях. Существует один клинический случай развития остеосаркомы на фоне приема терипаратида у 70-летней женщины в постменопаузальном периоде и эту реакцию оценивают как крайне редкую (1/100 000 пациентов; фоновый уровень примерно 0,4/100 000 в год от общей численности населения в возрасте старше 60 лет). FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) предупреждает, о том, что терипаратид не следует назначать пациентам с костными метастазами, болезнью Педжета и др. [27].

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

Стронция ранелат – это препарат, влияющий как на формирование, так и на резорбцию кости. Он одобрен к применению во многих странах для лечения остеопороза у мужчин. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценено влияние стронция ранелата на МПКТ у мужчин с первичным остеопорозом [28]. В исследование было включено 261 мужчина в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 73 года) с МПКТ поясничном отделе позвоночника по T-score $\leq -2,5$ и / или шейки бедренной кости T-score $\leq -2,4$, и имеющие хотя бы один фактор риска развития остеопоротических переломов (возраст > 75 лет, перелом позвоночника, остеопоротические переломы в семейном анамнезе, курение > 15 сигарет в день, низкий индекс массы тела < 20 кг/м²). Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы ($n = 174$) получали стронция ранелат 2 г/сут. Пациенты второй группы ($n = 87$) получали плацебо. После 2-х лет наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника увеличилась по сравнению с исходным на $9,7\% \pm 7,5\%$ у мужчин, получавших стронций ранелат, и на $2,0\% \pm 5,5\%$ у пациентов, получавших плацебо (ДИ 95%, $p < 0,001$) [28]. Прием стронция ранелата несет в себе

риск реакций гиперчувствительности кожи, а также повышенный риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Поэтому он не должен использоваться у пациентов с тромбозом в анамнезе, а также временно или постоянно иммобилизованных пациентов. Совсем недавно из-за проблем, связанных с рисками сердечно-сосудистых осложнений, Европейское медицинское общество сообщило, что препарат также не следует применять у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями или заболеваниями периферических артерий. Принимая во внимание эти вопросы безопасности и в соответствии с самыми последними рекомендациями стронция ранелат показан для лечения тяжелого остеопороза у мужчин, имеющих высокий риск переломов, только в случае невозможности применения других препаратов, утвержденных для лечения остеопороза.

ПРЕПАРАТЫ В СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Оданакариб является селективным ингибитором цистеин-протеазы катепсина-К, который, в свою очередь, приводит к разрушению белков костного матрикса в процессе резорбции костной ткани остеокластами. Доклинические исследования и исследования фазы II у женщин в постменопаузе показывают, что оданакариб ингибирует резорбцию кости и увеличивает МПКТ. Недавно была завершена III фаза исследования, в которой женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, еженедельно принимали оданакариб перорально в дозе 50 мг. Было доказано, что фармакокинетика и фармакодинамика оданакариба в дозировке 50 мг один раз в неделю перорально сопоставима у пожилых мужчин и женщин в постменопаузе [29]. В настоящее время продолжается фаза III рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

МПКТ у мужчин с остеопорозом (clinical trials.gov: NCT01120600).

Анти-склеростиновые антитела представляют собой костные формирующие агенты, которые блокируют возможность эндогенного склеростина ингибировать остеобласты. Пациенты, страдающие склеростозом – редким заболеванием с мутацией гена *SOST*, имеют сильно высокую костную массу. Целенаправленное удаление гена *SOST* у подопытных мышей приводит к значительному увеличению костной массы при сохраненной морфологии костей. Действие анти-склеростин моноκлонального антитела – росомозумаба было показано в короткосрочном исследовании (12 недель лечения с последующим 12 недельным наблюдением) с целью повышения уровня биохимических маркеров образования костной ткани (т.е. PINP в сыворотке крови) при снижении уровня маркеров резорбции кости (т.е. СТХ в сыворотке крови), а также увеличения МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости. Результаты были похожи и у включенных в исследование здоровых мужчин и женщин в постменопаузе с низкой костной массой [30]. Во второй фазе исследования была зарегистрирована способность росомозумаба существенно увеличивать МПКТ в поясничном отделе позвоночника и тазобедренном суставе, с переходом к повышению маркеров формирования костной ткани и более продолжительным ингибированием маркеров резорбции кости у женщин с низкой костной массой в постменопаузе [31]. В настоящее время продолжается третья фаза исследования росомозумаба у женщин с остеопорозом в постменопаузе (clinical trials.gov: NCT02016716) и у мужчин с остеопорозом (clinical trials.gov: NCT02186171). Блосозумаб является еще одним анти-склеростин моноκлональным антителом, находящимся в настоящее время на более ранней стадии клинической разработки (NCT02109042) [32].

В настоящее время установлено,

что *Wnt/beta-catenin* является ключевым регулятором формирования костной ткани, поскольку большое количество компонентов (*sclerostin*; *Dkk-1*; 4 *SFRP*) участвует в его ингибировании и активация (3 *LRP* к; 19 *Wnts*; 10 *Frizzled*). Помимо склеростина большой интерес представляет *Dickkopf-1 (Dkk-1)*. Действительно, предполагается, что блокирование его действия будет оказывать костные анаболические эффекты [33].

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Мужчины с гипогонадизмом имеют комбинированный дефицит эстрогенов и андрогенов. Гипогонадизм в подростковом возрасте препятствует приобретению оптимальной массы костной ткани вследствие комбинированного дефицита андрогенов (тестостерона) и эстрогена (эстрадиола). Обратимость дефицита костной массы у молодых мужчин, страдающих гипогонадизмом, при лечении тестостероном наблюдается и ограничивается только моментом закрытия эпифизарных хрящей.

Гипогонадизм у взрослых мужчин вызывает состояние повышенной потери костной массы и повышенного риска переломов. Как правило, к ним относятся мужчины, получающие андрогендепривационную терапию (хирургическая кастрация, или прием аналогов ГнРГ) при РПЖ [34]. У пожилых мужчин и потеря костной массы, и риск перелома более связаны с относительным дефицитом эстрогенов, чем с возрастным снижением уровня андрогенов [34,35,36].

В описанных выше методах специфического фармакологического лечения остеопороза у мужчин, было показано, что их благотворное влияние на МПКТ в значительной степени зависит от уровня свободного тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, было показано, что при различных антирезорбтивных методах лечения ос-

теопороза можно предотвратить потерю костной массы и даже достичь увеличения МПКТ у мужчин, получающих андрогендепривационную терапию при неметастатическом РПЖ. К ним относятся бисфосфонаты [37,38], селективный модулятор рецептора эстрогена ралоксифен [39] и деносумаб [19]. Было показано, что деносумаб также снижает риск переломов позвоночника у этих пациентов [19].

По понятным причинам не было никаких рандомизированных контролируемых исследований по оценке долгосрочных эффектов заместительной терапии тестостероном на кости у молодых мужчин с гипогонадизмом, но имеющиеся данные наблюдений свидетельствуют о положительном его эффекте на МПКТ [41,42,40]. У пожилых людей с поздним началом развития гипогонадизма наблюдается меньшая прогрессия снижения, как уровня сывороточного тестостерона, так и свободного эстрадиола. Сообщения о благотворном влиянии на МПКТ при лечении тестостероном у данных пациентов были ограничены в подгруппах пациентов, с явно низким исходным уровнем тестостерона [43]. Тем не менее, влияние лечения тестостероном на риск переломов неизвестно и соотношение риска и пользы при длительном лечении у пожилых мужчин, не было установлено. В данном контексте гипогонадизм у пожилых мужчин требует консервативного подхода. Лечение тестостероном у пожилых людей следует рассматривать только в том случае, если уровень тестостерона в сыворотке крови, измеренного утром, оказался достоверно низким, и присутствуют явные симптомы гипогонадизма [43].

Несмотря на то, что при отсутствии противопоказаний, заместительная терапия тестостероном может использоваться в лечении гипогонадизма независимо от возраста пациента и оказывает благотворное влияние на поддержание целостно-

сти скелета, остеопороз не является достаточным показанием для его применения. Кроме того, у мужчин с гипогонадизмом и высоким риском перелома должно быть начато лечение остеопороза одним из нескольких проверенных методов. Такое специфическое лечение остеопороза также следует рассматривать у тех мужчин с высоким риском переломов, которые получают тестостерон при симптомах гипогонадизма [44].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Ряд препаратов, одобренных для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе и остеопороза у мужчин, также одобрены для профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у обоих полов. Они включают в себя бисфосфонаты, в частности, алендронат, ризедронат и золедроновую кислоту, а также терипаратид. Это основано на исследовании уровня МПКТ. Большую часть исследуемых составляли женщины, поэтому существует мало информации по результатам исследований для мужчин [45].

ВЫВОДЫ

Понимание остеопороза у мужчин среди специалистов в области здравоохранения улучшилось, но лишь незначительная часть пациентов с высоким риском перелома проходит лечение. Поэтому следует поощрять активное выявление случаев заболевания с использованием поэтапного подхода, основанного на оценке клинических факторов риска, дополненного денситометрией. В последнее время список одобренных лекарств для лечения остеопороза у мужчин расширился и включает в себя препараты, которые уже долгое время доступны для лечения постмено-

паузального остеопороза. К сожалению, уровень доказательств, подтверждающих использование этих препаратов у мужчин, является низким по сравнению с богатством крупномасштабных исследований у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Исследования всех препаратов, одобренных для использования у мужчин, основаны на изменении уровня МПКТ (например, для алендроната, ризедроната, деносумаба, терипаратида и стронция ранелата), либо на основании исследований у пациентов с ограниченной возможностью (т.е. для золедроновой кислоты и для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза). Довольно скромными результатами этих исследований было показано, что изменения МПКТ и биохимических маркеров метаболизма костной ткани достаточно близки к тому, что наблюдалось в крупномасштабных ключевых регистрационных исследованиях у женщин в постменопаузе. В тоже время, знания об эпидемиологии, патофизиологии и результатах лечения продолжают накапливаться как для женщин в постменопаузе, так и для мужчин с остеопорозом, и обнадеживает то, что, несмотря на ряд специфических гендерных характеристик, можно использовать те методы лечения у мужчин, которые уже применяются у женщин. Кроме того, все результаты лечения, которые были зарегистрированы у мужчин для различных классов лекарственных средств, были схожи с эффектами лечения, наблюдаемыми при лечении постменопаузального остеопороза [40]. Тем не менее, существует необходимость повышать уровень доказательно-медикаментозного лечения остеопороза у мужчин. В этом контексте следует рассматривать публикацию первого адекватного мощного исследования оценивающего эффект лечения золедроновой кислотой [11], у мужчин с остеопорозом и риском перелома в качестве первичного звена [16]. ■

Ключевые слова: остеопороз у мужчин, рак предстательной железы, лечение остеопороза, Бисфосфонаты, Деносумаб, Терипаратид, Стронция ранелат.

Key words: osteoporosis in men, prostate cancer, osteoporosis treatment, Bisphosphonates, Denosumab, Teriparatide, Strontium ranelate.

Резюме:

Остеопороз у мужчин является значимой медицинской, социальной и экономической проблемой. Несмотря на то, что остеопороз считают более распространенным заболеванием у женщин, было подсчитано, что до одной трети новых переломов вследствие остеопороза происходит у мужчин. Остеопороз у мужчин часто остается нелеченным, вследствие отсутствия достаточного внимания к данной проблеме, тем самым, повышая риск появления новых переломов.

Понимание остеопороза у мужчин среди специалистов в области здравоохранения улучшилось, но лишь незначительная часть пациентов с высоким риском перелома проходит лечение. Поэтому следует поощрять активное выявление случаев заболевания с использованием поэтапного подхода, основанного на оценке клинических факторов риска, дополненного денситометрией. В последнее время список одобренных лекарств для лечения остеопороза у мужчин расширился и включает в себя препараты, которые уже долгое время доступны для лечения постменопаузального остеопороза. К сожалению, уровень доказательств, подтверждающих использование этих препаратов у мужчин, является низким по сравнению с богатством крупномасштабных исследований у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

В данном обзоре показан мировой опыт использования ряда препаратов для лечения остеопороза у мужчин (Бисфосфонаты, Деносумаб, Терипаратид, Стронция ранелат, а также ряд препаратов, находящихся в стадии разработки).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Osteoporosis treatment of men

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, A.A. Trudov, E.Z. Rabinovich

Osteoporosis in men is a significant medical, social and economic problem. Despite the fact that osteoporosis is considered to be more common for women than for men, it has been calculated that up to one third of fractures in men are accounted by osteoporosis. Osteoporosis in men often remains untreated due to little attention to the problem, which therefore increases the risk of new fractures.

The level of understanding of osteoporosis in men has been improved among health care professionals but only a small proportion of patients with high risk of fracture undergo treatment. Thus, active detection of cases of the disease using a step-by-step approach based on the evaluation of clinical risk factors and supplemented with densitometry should be encouraged. Recently, the list of drugs approved for treating osteoporosis in men has been extended. Now it includes drugs which have been a long time available for treating postmenopausal osteoporosis in women. Unfortunately, the evidential basis for the administration of these drugs in men is low, in comparison with the abundance of comprehensive studies on women with postmenopausal osteoporosis.

This review illustrates international practices of administration of a series of drugs for treating osteoporosis in men (Bisphosphonates, Denosumab, Teriparatide, strontium ranelate and other drugs under development).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726e33. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4.
2. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Rev Rheumatol* 2010;6:99e105. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3
3. Kiebzak GM, Beirnat GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggenes MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217e22.
4. Papaioannou A, Kennedy CC, Ionnadis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2008;19:581e7. DOI: 10.1007/s00198-007-0483-0.
5. Curtis JR, McClure LA, Delzell E, Howard VJ, Orwoll E, Saag KG, et al. Population based fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities by race and gender. *J Gen Intern Med* 2009;24:956e62. DOI: 10.1007/s11606-009-1031-8.
6. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517e22.
7. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431e4. DOI: 10.1210/jcem.84.10.6060.
8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010e8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
9. Kaufman JM, Goemaere S. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:787e812. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.005
10. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474e82. DOI: 10.1056/NEJMc0707217.
11. Drake WM, Kendler DL, Rosen CJ, Orwoll ES. An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with alendronate in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5759e65. DOI: 10.1210/jc.2002-021654.
12. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebocontrolled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719e25. DOI: 10.1359/jbmr.081214.
13. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799e809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941.
14. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2084e90. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03666.x.
15. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Lang-

- dahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714e23. DOI: 10.1056/NEJMoa1204061.
16. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604e10. DOI: 10.1056/NEJM200008313430902.
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809e22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
18. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler 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;25:2239e50. DOI: 10.1002/jbmr.119.
19. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745e55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003.
20. Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161e9. DOI: 10.1210/jc.2012-1569.
21. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1e34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9e17. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.
22. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510e6. DOI: 10.1007/s00198-004-1713-3.
23. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216e26. DOI: 10.1056/NEJMoa035725.
24. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, et al. Effect of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882e7. DOI: 10.1210/jc.2006-0190.
25. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207e15. DOI: 10.1056/NEJMoa031975.
26. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Gunañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1e34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503e11. DOI: 10.1002/jbmr.238.
27. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011;89:91e104. DOI: 10.1007/s00223-011-9499-8.
28. Kaufman J-M, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:592e601. DOI: 10.1210/jc.2012-3048.
29. Anderson MS, Gendrano IN, Liu C, Jeffers S, Mahon C, Mehta A, et al. Odanacatib, a selective cathepsin K inhibitor, demonstrates comparable pharmacodynamics and pharmacokinetics in older men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:552e60. DOI: 10.1210/jc.2013-1688.
30. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosizumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2014; 54:168e78. DOI: 10.1002/jcph.239.
31. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412e20. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224.
32. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2014;29:935e43. DOI: 10.1002/jbmr.2092.
33. Glantschnig H, Scott K, Hampton R, Wei N, McCracken P, Nantermet P, et al. A rate-limiting role for dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:568e78. DOI: 10.1124/jpet.111.181404.
34. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656e66. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8782.
35. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg AH, Lorentzon M, Odén A, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008;23:1552e60. DOI: 10.1359/jbmr.080518.
36. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833e76. DOI: 10.1210/er.2004-0013.
37. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *Ann Intern Med* 2007;146:416e24.
38. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038e104. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3361.
39. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841e6. DOI: 10.1210/jc.2003-032058.
40. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386e90. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4163.
41. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23:279e302. DOI: 10.1210/edrv.23.3.0465.
42. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389e425. DOI: 10.1210/er.2003-0003.
43. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3075e81.
44. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2789e98. DOI: 10.1007/s00198-011-1632-z.
45. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91: 225e43. DOI: 10.1007/s00223-012-9630-5.
46. Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S, Brandi ML, Cooper C, Dere W, et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone* 2013;53:134e44. DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.018.