



ДИСКУССИИ

© Коллектив авторов, 2017

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

С.П. Миронов, С.С. Родионова, А.Н. Торгашин

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, РФ

Лечение патологических переломов проксимального отдела бедренной кости, осложняющих течение системного остеопороза, чаще всего ограничивается хирургическим вмешательством, так как травматологи-ортопеды до настоящего времени не имеют четких рекомендаций по фармакологической коррекции нарушений метаболизма, присущих заболеванию, которые в послеоперационном периоде усугубляются операционной травмой. Предлагаемый для обсуждения проект рекомендаций является частью Национальных клинических рекомендаций «Лечение патологических переломов различных костей скелета, осложняющих течение системного остеопороза». Этот раздел рекомендаций касается только фармакотерапии, направленной на коррекцию ремоделирования костной ткани с учетом локализации перелома и объема хирургического вмешательства. Данные рекомендации имеют своей целью повышение качества жизни пациентов, уменьшение настоящих и будущих экономических и социальных потерь от патологического перелома и профилактику повторных переломов.

Ключевые слова: остеопороз, патологический перелом, клинические рекомендации, антирезорбтивная терапия.

Draft Recommendations

Pharmacotherapy for the Prevention of Repeated Fractures in Patients with Osteoporosis after Surgical Treatment of Pathologic Proximal Femur Fracture

S.P. Mironov, S.S. Rodionova, A.N. Torgashin

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

Treatment of pathologic proximal femur fractures complicating the course of systemic osteoporosis is most often limited by surgical intervention as until now trauma and orthopaedic surgeons have no concrete recommendations on pharmacologic correction of metabolism disorders typical to the pathology, that aggravate in the postoperative period due to operative trauma. Proposed draft recommendations are a part of National clinical recommendations "Treatment for pathologic fractures of skeleton bones complicating the course of osteoporosis". This issue of recommendations is only applicable to pharmacotherapy directed to the correction of bone tissue remodeling with regard for the fracture localization and volume of surgical intervention. Present recommendations are intended for the improvement of patients' life quality, reduction of present and future losses from pathologic fracture as well as the prevention of repeated fractures.

Key words: osteoporosis, pathologic fracture, clinical recommendations, antiresorptive therapy.

Остеопороз ежегодно является причиной более 8,9 млн переломов [1], и пациенты с этими переломами составляют основное число нуждающихся в стационарном лечении. Анализ госпитализаций женщин старше 55 лет в клинику Mayo за период с 2000 по 2011 г. [2] показал, что на долю пациенток с переломами на фоне системного остеопороза приходится до 40% и их число

больше, чем таковое госпитализированных с инфарктом миокарда, инсультом и раком молочной железы (соответственно 1124 против 668, 687, и 151 на 100 тыс. человек в год). По прогнозам в 2020 г. 50% женщин в менопаузе будут иметь тот или иной перелом, возникший на фоне остеопороза, в том числе 15% — перелом бедра [3]. У мужчин также ожидается увеличение частоты переломов

на фоне остеопороза: в 2025 г. [4] количество переломов бедра у них будет соответствовать таковому, зарегистрированному у женщин в 1990 г., а к 2050 г. увеличится по сравнению с 1990 г. на 310% [5, 6].

Выделяют две основные причины роста числа патологических переломов при системном остеопорозе:

увеличение продолжительности жизни и числа лиц пожилого и старческого возраста в развитых странах [7];

низкая назначаемость фармпрепаратов для лечения системного остеопороза после случившегося перелома — «маркера» остеопороза [8].

Отсутствие лечения остеопороза после случившегося перелома — «маркера» остеопороза [9] рассматривается как одна из наиболее серьезных причин патологических переломов. При анализе 1183 пациентов с переломами проксимального отдела бедра у 4,4% в течение первого года после перелома произошел перелом бедренной кости с противоположной стороны, с той же стороны получили перелом 2,4% пациентов, находившихся под наблюдением [10]. Почти 80% пациентов после хирургического вмешательства по поводу перелома, осложнившего течение системного остеопороза, не получает рекомендаций по фармакологической терапии, направленной прежде всего на профилактику повторных переломов [11]. В то же время есть убедительные доказательства, что фармакотерапия, назначенная сразу после возникновения перелома — «маркера» остеопороза на протяжении последующих 3 лет сокращает частоту повторных переломов вдвое, в том числе и переломов шейки бедра [12] при условии соблюдения пациентом всех рекомендаций [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что начало даже после перелома и/или хирургического вмешательства по этому поводу лечение остеопороза может быть эффективной профилактикой повторных переломов [14, 15]. На первом году лечения риск переломов снижается на 25–60%.

Следует особо отметить, что возникший на фоне лечения повторный перелом не является свидетельством его неэффективности, поэтому проводимое лечение не рекомендуется прерывать [16].

Гистологическая гетерогенность остеопороза [17] указывает на вариабельность изменений ремоделирования, нарушений гомеостаза кальция и

маркеров ремоделирования, что необходимо учитывать при выборе терапии [18].

Базовыми лекарственными средствами для лечения остеопороза и профилактики повторных переломов являются препараты кальция и витамина D, которые следует назначать в первые 3–5 дней после перелома проксимального отдела бедренной кости. Для персонализации дозы этих препаратов и адекватной коррекции нарушенного ремоделирования (воздействия на резорбцию или костеобразование) необходима оценка таких показателей, как общий и ионизированный кальций в крови, паратгормон, кальций суточной мочи, маркеры резорбции (дизоксиридинолин утренней мочи — ДИИД) и костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) [19]. Эти параметры требуются и для дифференциального диагноза остеопороза с другими заболеваниями, которые также могут проявляться патологическими переломами проксимального отдела бедренной кости.

Индивидуальный подбор дозы препаратов базовой терапии остеопороза для нормализации гомеостаза кальция (см. таблицу) обеспечивается мониторингом уровня кальция крови на протяжении всего периода лечения с интервалом в 3 мес на первом году лечения и каждые 6 мес в последующем [20, 21].

Оценка маркеров ремоделирования, ориентированная на индивидуальные особенности нарушений метаболизма костной ткани, позволяет выбрать эффективный препарат для лечения [22]. Исследования маркеров ремоделирования рекомендуется проводить в одной и той же лаборатории и с использованием одних и тех же тест-наборов [23].

Уникальная роль кальция в обеспечении структуры костной ткани и регуляции внутриклеточных процессов показана в многочисленных экспериментальных и клинических работах, а необходимость дополнительного назначения кальция при системном остеопорозе обусловлена известными данными о дефиците его потребления с пищей у 80% населения России [24]. При назначении препаратов кальция учитывается количество соли, содержащей 1000 мг Ca^{++} , поэтому карбонат кальция имеет преимущество в комплексном лечении переломов при остеопорозе [25]. Прием карбоната кальция в течение 4 лет снижает у больных системным

Индивидуальный подбор дозы препаратов базовой терапии для нормализации гомеостаза кальция

Исходные значения Са крови	Доза альфакальцидола	Доза препаратов карбоната кальция
2,35 мМ/л и выше	0,5–0,75 мкг ежедневно в течение 1 мес. Со 2-го месяца при уровне Са не выше 2,45 мМ/л постоянно по 0,5–0,75 мкг с контролем уровня кальция каждые 3 мес	С 1-го дня лечения остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 3–6 мес, далее по 1 таблетке 2 раза в день на весь курс лечения или карбонат кальция до 1000–1200 мг в сутки
2,1–2,3 мМ/л	0,75–1,0 мкг ежедневно в течение 1 мес. Со 2-го месяца при уровне Са не выше 2,45 мМ/л продолжить в той же дозировке, в случае превышения уровня Са 2,55 мМ/л снизить дозу альфакальцидола (постепенно по 0,25 мкг)	С 1-го дня лечения остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 3–6 мес, далее по 1 таблетке 2 раза в день или карбонат кальция 1000–1200 мг в сутки

остеопорозом риск переломов любой локализации [26], а в комбинации с витамином D [27] — переломов проксимального отдела бедренной кости. Условием эффективности карбоната кальция при его длительном приеме является приверженность лечению. Целесообразность использования кальция или комбинации кальция и витамина D в популяции 50 лет и старше для снижения риска переломов — «маркеров» остеопороза подтверждают и результаты рандомизированных контролируемых исследований [28]. В исследовании отмечено, что суточная доза не должна превышать 1500 мг. Предположения о связи сердечно-сосудистых заболеваний с длительным приемом карбоната кальция не нашли подтверждения. Более того, показано, что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта повышается при снижении потребления кальция в целом (с пищей и препаратами) до 600 мг и ниже [29].

В то же время есть точка зрения, что причиной отложения кальция в сосудах и почках может быть быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов после приема карбоната кальция [30]. Альтернативой соли карбоната кальция в этом случае может быть оссеин-гидроксиапатитный комплекс, в котором карбонат кальция находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), всасывание которого идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция [31]. Гидроксиапатитный комплекс, кроме того, содержит оссеин, который представлен неколлагеновыми пептидами и белком (75 мг), TGF- β (трансформирующий ростовой фактор бета), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-1), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста-2), остеокальцином и коллагеном I типа (216 мг). Превосходство оссеин-гидроксиапатита по сравнению с карбонатом кальция было показано при изучении влияния препаратов на сохранение минеральной плотности кости (МПК) [32] и в эксперименте на формировании костной мозоли [33] при оценке уровня остеокальцина — маркера костеобразования [34]. Увеличение уровня остеокальцина под влиянием гидроксиапатитного комплекса отражает влияние препарата на процесс костеобразования. Установлено, что оссеин-гидроксиапатитный комплекс (830 мг карбоната кальция) более эффективен в профилактике остеопороза, чем 1000 мг кальция в карбонатной соли [35]. Исходя из этих данных, при патологических переломах проксимального отдела бедренной кости в первые 3–6 мес от начала лечения рекомендуется оссеин-гидроксиапатитный комплекс. Препараты кальция следует принимать во время приема пищи или сразу после еды. Для профилактики камнеобразования у больных, имевших в анамнезе оксалатно-кальциевые камни и принимающих карбонат кальция, необходимо ограничить потребление белков животного происхождения и соли.

Дефицит или недостаточность D-гормона (в литературе также используется термин «вита-

мин D») часто встречается у пациентов с системным остеопорозом, особенно у лиц старшего и пожилого возраста. Недостаток D-гормона приводит к гипокальциемии и, как следствие, к вторичному гиперпаратиреозу, при котором необходимое количество кальция мобилизуется из кости за счет активации остеокластов, разрушающих кость, что снижает ее прочностные свойства и повышает риск переломов [36]. Отмечена связь переломов проксимального отдела бедренной кости с низкими концентрациями активных метаболитов витамина D в крови [37]. Нарушения в системе гомеостаза кальция являются основанием для назначения препаратов витамина D или его активных метаболитов в комбинации с препаратами кальция. Отмечено снижение риска переломов при назначении препаратов витамина D [38]. В то же время назначение препаратов нативного витамина D не всегда может быть эффективным при системном остеопорозе из-за возможного снижения синтеза D-гормона (кальцитриола) в почках и костях или уменьшения плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или со снижением аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях [39]. В этой связи пациентам с переломами на фоне остеопороза рекомендуется назначение активных метаболитов витамина D, которые эти дефекты могут «преодолеть», так как способны модулировать процессы экспрессии и активации самих VDR-рецепторов [40].

Альфакальцидол имеет ряд преимуществ по сравнению с нативным витамином D:

- альфакальцидол снижает риск развития гиперкальциемии, так как действие препарата отсрочено из-за необходимости гидроксилирования в печени [41];
- уровень альфакальцидола в крови не превышает критических значений ввиду его прямого связывания с рецепторами в органах-мишенях [42];
- прием нативного витамина D не всегда приводит к увеличению его активных форм, тем более у пациентов с исходно восполненным уровнем 25(OH)D [39];
- активные метаболиты витамина D влияют на пролиферацию предшественников остеобластов, активизируют процессы костеобразования и улучшают минерализацию вновь образованной костной ткани [43];
- контролируемое (показатели кальция крови и мочи) лечение альфакальцидолом не увеличивает риск камнеобразования в почках [44];
- альфакальцидол, являясь пролекарством D-гормона, активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции [45].

При назначении базовой терапии риск новых переломов снижается за счет как прироста массы кости [46], так и изменений метаболизма костной ткани [47].

Целью лечения остеопороза является снижение риска перелома, а целевым значением — повышение массы кости, однако эти две составляющие, по мнению [11], не всегда достигаются одновременно. Исходя из этих представлений, при выборе препаратов, назначаемых впервые для лечения остеопороза только после перелома проксимального отдела бедра, необходимо учитывать объем предшествующей операционной травмы, которая может стать причиной особенностей потери костной массы в зоне имплантации металлоконструкции [48], что требует решения «целевых» задач послеоперационного ведения.

В масштабном (45 000 пациентов) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании подтверждено, что для профилактики повторных переломов проксимального отдела бедра и снижения смертности недостаточно назначения препаратов базовой терапии остеопороза (препаратов карбоната кальция и витамина D) [49]. При переломах проксимального отдела бедренной кости необходимо учитывать возможность усиления в послеоперационном периоде интенсивности резорбции [50] даже в тех случаях, когда ее интенсивность до перелома была низкой. Усиление резорбции может быть вызвано как самой травмой (повреждается крупный сегмент скелета) и кровопотерей, в том числе и в связи с хирургическим [51] вмешательством, так и наличием металлоконструкции. Усиленная резорбция способствует увеличению потери костной ткани вблизи металлоконструкций [52], задерживает формирование костной мозоли или может стать причиной ложных суставов, асептического некроза головки бедренной кости или ранней нестабильности и перелома имплантата [53].

Назначение антирезорбтивных препаратов может нивелировать риск этих осложнений. Наибольшую доказательную базу эффективности применения антирезорбтивных препаратов при переломах проксимального отдела бедренной кости имеют бисфосфонаты, которые либо прямо воздействуют на остеокласты, нарушая их метаболизм и функциональную активность, либо угнетают апоптоз остецитов [54]. Эффективность алендроната как препарата, используемого при переломах для профилактики повторных переломов, показана в мета-анализе 11 рандомизированных исследований [15]. При использовании золедроновой кислоты после хирургического лечения переломов проксимального отдела бедренной кости отмечено снижение риска повторного перелома на 35% и смертности на 28% [55]. Авторы рекомендуют введение золедроновой кислоты в первые 3 месяца с момента операции. Отмечена способность препарата увеличивать плотность кортикального слоя [56], что повышает прочность кости. Использование золедроновой кислоты после перелома проксимального отдела бедренной кости рекомендовано и в клинических рекомендациях национального фонда остеопороза США за 2013 г. [57]. Несмотря на то что в рандомизированных исследованиях не получено

данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии бисфосфонатов на сращение перелома, многие травматологи-ортопеды не решаются назначать их пациентам с переломом шейки бедра до выписки из стационара [58], хотя назначение бисфосфонатов в стационаре повышает приверженность лечению. В эксперименте на животных [59] установлено, что оптимальным сроком для введения золедроновой кислоты являются первые 2 недели после перелома: образуется более прочная и с лучшими механическими свойствами костная мозоль. Однако у людей, в отличие от животных, сроки введения препарата после операции отодвигаются из-за наличия ряда сопутствующих заболеваний [60] или гипокальциемии, которая часто встречается при остеопорозе. В этой связи лечение рекомендуется начинать спустя 1–2 мес после перелома проксимального отдела бедренной кости и только на фоне приема препаратов кальция и витамина D.

В последние годы появились данные о развитии таких осложнений при назначении бисфосфонатов, как фибрилляция предсердий, атипичный перелом бедренной кости, некроз челюсти, рак пищевода [61–63]. Однако четкой связи этих осложнений с приемом бисфосфонатов не установлено [64, 65]. Эпидемиологические исследования показали, что риск получить перестроенный перелом бедра на фоне приема бисфосфонатов гораздо меньше, чем получить перелом бедра без лечения — соответственно 1/1000 в год против 15/1000 в год [66].

В последние 10 лет в качестве антирезорбтивного препарата применяется моноклональное антитело RANKL (деносумаб). Использование препарата основывается на экспериментальных данных, показавших, что регуляция продукции RANKL и OPG играет существенную роль в вовлечении остеокластов в рассасывание хряща и ремоделирования первичных и вторичных процессов во время сращения переломов [67]. Деносумаб, как и алендронат, не оказывает негативного влияния на заживление переломов, хотя в группе животных с лечением периостальное костеобразование было выражено в большей степени, чем в контрольной группе. В 3-летнем плацебо-контролируемом исследовании [68] отмечено преимущество деносумаба перед плацебо в отношении снижения риска внепозвоночных переломов, в то же время препарат не влиял на срок сращения перелома, но снижал риск осложнений, которые в группе плацебо имели место в 5,5% случаев, в группе деносумаба — в 1,7%. В ряде сравнительных исследований [69] показана целесообразность назначения деносумаба пациентам с выраженной потерей кортикальной кости (как при переломах проксимального отдела бедренной кости), а также в случаях, когда лечение бисфосфонатами оказалось неэффективным. По имеющимся данным, около 16% пациентов не отвечает на терапию бисфосфонатами из-за нарушения ингибирования фарнезилсинтетазы, которое обусловлено полиморфизмом в интроне 1 гена фарне-

зипиروفосфатсинтазы (FDPS) [70], являющейся молекулярной мишенью аминобисфосфонатов в остеокластах. В сравнительном 12-месячном исследовании использования деносумаба и золедроновой кислоты выявлено, что деносумаб обуславливает статистически значимо больший прирост МПК во всех исследуемых сегментах скелета (позвоночнике, шейке бедра, лучевой кости) и способствует более выраженному снижению интенсивности s-CTX и P1NP [71].

Общая частота нежелательных явлений и частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима в группах сравнения. Случаев остеонекроза челюсти, гипокальциемии и замедления заживления переломов не отмечалось. Было зафиксировано три случая нежелательных явлений, соответствовавших определению атипичного перелома бедра (два — при использовании деносумаба и один — при использовании золедроновой кислоты). Есть точка зрения, что риск атипичных переломов бедра может быть связан с интервалом введения антирезорбтивного препарата: чем он больше, тем меньше риск перелома [72], но эта точка зрения не нашла подтверждения [73].

В отличие от женщин у мужчин старше 50 лет с переломами на фоне остеопороза не получено убедительных доказательств целесообразности использования деносумаба для профилактики повторных переломов [74].

К препаратам, оказывающим стимулирующее влияние на процесс костеобразования, относятся терипаратид. Работ, касающихся использования терипаратида при патологических переломах проксимального отдела бедренной кости, мало. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 158 пациентов с переломами шейки бедренной кости не выявлено различий в сравниваемых группах среди достигших рентгенологического сращения спустя 12 мес [75]. Терипаратид не уменьшал по сравнению с плацебо выраженность болевого синдрома, не снижал риск повторных операций, не изменял сроки рентгенологического сращения перелома.

При межвертельных переломах (препарат назначался спустя 2 нед после перелома) в рандомизированном сравнительном исследовании отмечено преимущество терипаратида перед ризедронатом при оценке функциональных результатов и динамике снижения боли, в то время как убедительных данных в пользу терипаратида по рентгенологическим показателям и с точки зрения предотвращения новых переломов получено не было [76]. В работах [77, 78] показано, что терипаратид оказывает положительное влияние на толщину и качество кортикальной костной ткани [78]. В сообщении [79] отмечено, что дополнение комбинации витамина D и препаратов кальция терипаратидом сокращает срок консолидации межвертельных переломов. Эффективность терипаратида в этой комбинации увеличивается, если до перелома у больных для лечения остеопороза использовался алендронат [80]. Отмечено положи-

тельное влияние терипаратида при межвертельных переломах и DHS остеосинтезе [81] на срок консолидации перелома и риск такого осложнения, как неустойчивость металлоконструкции.

Появление нового перелома на фоне проводимого лечения одним или комбинацией препаратов — это повод для врача более детально обследовать пациента (например, исследовать повторно маркеры костного метаболизма) и принять решение о необходимости продолжения ранее назначенного лечения или смены терапии [82].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы и собственные результаты лечения патологических переломов проксимального отдела бедренной кости у больных системным остеопорозом являются основанием считать, что персонализация выбора терапии в зависимости от локализации патологического перелома при остеопорозе позволит увеличить соотношение пользы и рисков терапии и обеспечить максимальную возможность снижения повторных переломов. Полученные данные позволили сформулировать следующие рекомендации:

Рекомендация 1. Низкоэнергетические переломы проксимального отдела бедренной кости независимо от результатов денситометрии или FRAX (при исключении таких заболеваний костей, как остеопения, гиперпаратиреотидная остеодистрофия, болезнь Паджета, миеломная болезнь, метастатическое поражение) расценивать как патологический перелом на фоне системного остеопороза [2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности результатов научных исследований I).

Рекомендация 2. Профилактику повторных переломов считать конечной целью лечения остеопороза у пациентов, уже имеющих перелом проксимального отдела бедренной кости [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательности результатов научных исследований III).

Рекомендация 3. Всем пациентам с патологическими переломами проксимального отдела бедренной кости при поступлении проводить оценку показателей гомеостаза кальция (кальций общий, кальций ионизированный, паратгормон и кальций суточной мочи), маркеров резорбции (дезоксипиридинолин — ДПИД) и маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин крови) [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень доказательности результатов научных исследований II).

Рекомендация 4. Дозы препаратов базовой терапии остеопороза (кальций и препараты витамина D) подбирать индивидуально в зависимости от значений кальция крови и мочи, которые необходимо мониторировать на протяжении всего периода лечения с интервалом в 3 мес на первом году лечения и каждые 6 мес в последующем [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательности результатов научных исследований III).

Рекомендация 5. При патологических переломах проксимального отдела бедренной кости на фоне системного остеопороза требуется ежедневный прием 1000–1200 мг кальция (с пищей или препаратами кальция). В первые 3–6 мес в качестве источника карбоната кальция рекомендуется оссеин-гидроксиапатитный комплекс, который имеет преимущество при всасывании и влиянии на процесс костеобразования. Препараты кальция следует принимать во время приема пищи или сразу после еды [31, 32, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень доказательности результатов научных исследований II).

Рекомендация 6. Лечение препаратами кальция и витамина D следует начинать не позднее 3–5 дней после перелома проксимального отдела бедренной кости, осложнившегося течением остеопороза [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательности результатов научных исследований III).

Рекомендация 7. Для профилактики камнеобразования у больных, имевших в анамнезе оксалатно-кальциевые камни и принимающих карбонат кальция, необходимо ограничить потребление белков животного происхождения и соли [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательности результатов научных исследований III).

Рекомендация 8. При патологическом переломе проксимального отдела бедренной кости, осложняющемся течением системного остеопороза, первоочередной целью считать снижение интенсивности резорбции в зоне перелома и нахождения металлоконструкции [48, 54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень доказательности результатов научных исследований II).

Рекомендация 9. При патологических переломах проксимального отдела бедренной кости независимо от пола назначать бисфосфонаты (алендронат, золедронат) спустя 1–3 мес после операции остеосинтеза или эндопротезирования и только на фоне проводимой базисной терапии препаратами карбоната кальция и витамина D [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности результатов научных исследований I).

Рекомендация 10. Золедроновую кислоту, с учетом кратности введения, рассматривать как наиболее перспективный из бисфосфонатов препарат для лечения пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности результатов научных исследований I).

Рекомендация 11. Для оценки «ответа» на проводимое лечение фармпрепаратами и приверженности к терапии повторно исследовать маркеры костного ремоделирования через 12 мес [18, 19, 22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательности результатов научных исследований III).

Рекомендация 12. Деносумаб 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес назначать при патологических переломах бедренной кости лицам с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость) или пациентам, у которых лечение бисфосфонатами было неэффективным [83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности результатов научных исследований I).

Рекомендация 13. Терапаратид при патологических переломах проксимального отдела бедренной кости необходимо назначать в сроки 6–12 мес после перелома и операции при удлинении сроков консолидации чрезвертельных переломов и выявленном риске нестабильности металлоконструкции у пациентов с исходно нормальным уровнем паратгормона. Лечение, длительность которого не должна превышать 2 лет, необходимо проводить под контролем показателей маркеров костеобразования и резорбции и с сохранением приема препаратов базовой терапии [75, 76, 82].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень доказательности результатов научных исследований II).

Первичное обсуждение представленных рекомендаций проведено на заседании совета Экспертов 7 декабря 2016 г. Внесенные экспертами поправки по срокам назначения антирезорбтивной терапии учтены в предлагаемом варианте рекомендаций и выносятся для широкого обсуждения ортопедо-травматологическим сообществом.

Если после прочтения указанных рекомендаций у вас возникли замечания, уточнения, пожелания, вы так же можете присылать их на адрес электронной почты rod06@inbox.ru.

Совет экспертов: Миронов С.П., Родионова С.С., Кочин А.Ю., Лазарев А.Ф., Ахтямов И.Ф., Окуренко А.А., Сергеев С.В., Афаунов А.А., Минасов Б.Ш., Самодой В.Ф., Гюльнарзова С.В., Солод Э.И., Торгашин А.Н., Шумский А.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2006; 17 (12): 1726–33.
2. Singer A., Exuzides A., Spangler L. et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90 (1): 53–62.
3. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002; 359 (9321): 1929–36.
4. Eiben G., Dey D.K., Rothenberg E. et al. Obesity in 70-year-old Swedes: secular changes over 30 years. *Int. J. Obes. (Lond).* 2005; 29 (7): 810–7.
5. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos. Int.* 1997; 7 (5): 407–13.
6. Leslie W.D., Morin S.N. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (4): 440–6.

7. Ikeda K., Ogata E. Modulation of bone remodeling by active vitamin D: Its role in treatment of osteoporosis. *Mech. Ageing Dev.* 2000; 116 (2-3): 103-11.
8. Kim S.C., Kim M., Sanfeliix-Gimeno G. et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am. J. Med.* 2015; 128 (3): 519-26.
9. Solomon D.H., Johnston S.S., Boytsov N.N. et al. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (9): 1929-37.
10. Scaglione M., Fabbri L., Di Rollo F. et al. The second hip fracture in osteoporotic patients: not only an orthopedic matter. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2013; 10 (2): 124-8.
11. Kanis J.A., McCloskey E., Branco J. et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (11): 2533-43.
12. Seeman E., Compston J., Adachi J. et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos. Int.* 2007; 18 (6): 711-9.
13. Kim S.C., Kim M.S., Sanfeliix-Gimeno G. et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a crossnational study. *Am. J. Med* 2015; 128 (5): 519-26.
14. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr. Rev.* 2002; 23 (4): 508-16.
15. Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD001135.
16. Larsson S. Time to invest in a "fracture liaison nurse"! *Injury.* 2007; 38 (11): 1225-6.
17. Melton L.J. 3rd. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18 (6): 1139-41.
18. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustat B., Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (8): 1526-36.
19. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.
20. Borghi L., Schianchi T., Meschi T. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (2): 77-84.
21. Родионова С.С., Хасимов У.Р. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин. *Клиническая геронтология.* 2016; 5-6 (22): 27-33.
22. Родионова С.С., Буклемишев Ю.В. Эффективность золотроновой кислоты у пациентов с системным остеопорозом и проблема «исответчиков» лечения. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2015; 4: 39-43.
23. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol. Assess.* 2014; 18 (11): 1-180.
24. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурич А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. *Вопросы питания.* 2005; 5: 14-7.
25. Varenna M., Binelli L., Casari S. et al. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (3): 639-44.
26. Prince R.L., Devine A., Dhaliwal S.S. et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (8): 869-75.
27. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D. et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos. Int.* 2013; 24 (2): 567-80.
28. Tang B.M., Eshick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9588): 657-66.
29. Michaëlsson K., Melhus H., Warensjö Lemming E. et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013; 346: f228.
30. Heaney R.P. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *J. Nutr.* 2003; 133 (4): 1224-6.
31. Buchin T., Jacquet A.F., Burckhardt P. Intestinal absorption of calcium gluconate and osseine-mineral complex: an evaluation by conventional analyses. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1986; 116 (50): 1780-3 (in French).
32. Fernandez-Pereja A., Hernández-Blanco E., Pérez-Maceda J.M. et al. Prevention of osteoporosis. Four year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27 (4): 227-32.
33. Annefeld M., Camiez R., Schacht E., Schicketanz K.H. The influence of ossein-hydroxyapatite compound (Ossopan) on the healing of a bone defect. *Curr. Med. Res. Opin.* 1986; 10 (4): 241-50.
34. Ciria-Recasens M., Blanch-Rubió J., Coll-Batet M. et al. Comparison of the effects of ossein-hydroapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31 (12): 817-24.
35. Castelo-Branco C., Ciria-Recasens M., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause.* 2009; 16 (5): 984-91.
36. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (1): 51-108.
37. Pisani P., Renna M.D., Conversano F. et al. Fracture risk factors and impact. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J. Orthop.* 2016; 7 (3): 171-81.
38. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (6): 1780-90.
39. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (5): 443-53.
40. Lau K.H., Baylink D.J. Treatment of 1,25(OH)₂D₃ (D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie.* 2001; 10: 28-39.
41. Rix M., Eskildsen P., Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (4): 870-6.
42. Schacht E., Richy F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2005; 5 (3): 273-84.

43. Shiraiishi A., Takeda S., Masaki T. et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (4): 770-9.
44. Sakhaee K., Maalouf N., Kumar R. et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79 (4): 393-403.
45. Шаерц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство; 2002.
46. Looker A.C., Melton L.J. 3rd, Borrud L.G., Shepherd J.A. Changes in femur neck bone density in US adults between 1988-1994 and 2005-2008: demographic patterns and possible determinants. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (2): 771-80.
47. Leslie W.D., Lix L.M., Yogendran M.S. et al. Temporal trends in obesity, osteoporosis treatment, bone mineral density, and fracture rates: a population-based historical cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (4): 952-9.
48. Родионова С.С., Нуржидин В.И., Морозов А.К. и др. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007; 2: 35-40.
49. Grant A., Avenell A., Campbell M.K. et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9471): 1621-8.
50. Johnell O., Nilsson B., Obrant K., Sernbo I. Age and sex patterns of hip fracture - changes in 30 years. *Acta Orthop. Scand.* 1984; 55: 290-2.
51. Karlsson M., Hannavy K., Higgins C.F. A sequence-specific function for the N-terminal signal-like sequence of the TonB protein. *Mol. Microbiol.* 1993; 8 (2): 379-88.
52. Nishioka T., Yagi S., Mitsuhashi T. et al. Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components. *J. Bone Miner. Metab.* 2007; 25 (3): 179-83.
53. Hallan G., Lie S.A., Havelin L.I. High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/Tri-Lock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips. *Acta Orthop.* 2006; 77 (4): 575-84.
54. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J. Orthop. Res.* 2006; 24 (7): 1336-41.
55. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (18): 1799-809.
56. Cosman F., Cauley J., Eastell R. et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2014; 99 (12): 4546-54.
57. Cosman F., Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (10): 2359-81.
58. Colon-Emeric C., Nordsletten L., Olson S. et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (8): 2329-36.
59. Amanat N., McDonald M., Godfrey C. et al. Optimal timing of a singledose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22 (6): 867-76.
60. Egermann M., Goldhahn J., Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2005; 16 (Suppl 2): S129-38.
61. Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (1): 99-102.
62. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28 (8): 1729-37.
63. Dixon W.G., Solomon D.H. Bisphosphonates and esophageal cancer - a pathway through the confusion. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7 (6): 369-72.
64. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J. Am. Dent. Assoc.* 2008; 139 (1): 32-40.
65. Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J. et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (11): 1943-51.
66. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop.* 2009; 8 (4): 413-5.
67. Gerstenfeld L.C., Sacks D.J., Pelis M. et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24 (2): 196-208.
68. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (8): 756-65.
69. Kendler D., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (1): 72-81.
70. Massart F., Brandi M. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2009; 6 (1): 50-4.
71. Miller P.D. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2011; 3 (6): 271-82.
72. Choi N.K., Solomon D.H., Tsacogianis T.N. et al. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32 (3): 611-7.
73. Reid I.R. Denosumab after 8 years. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (12): 2759-61.
74. Gagnon C., Li V., Ebeling P.R. Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. *Clin. Interv. Aging.* 2008; 3 (4): 635-45.
75. Bhandari M., Jin L., See K. et al. Does teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2016; 474 (5): 1234-44.
76. Aspenberg P., Malouf J., Tarantino U. effects of teriparatide compared with risedronate on recovery after peritrochanteric hip fracture results of a randomized, active-controlled, double-blind clinical trial at 26 weeks. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016; 98 (22): 1868-78.
77. Eriksen E.F., Keaveney T.M., Gallagher E.R., Krege J.H. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone.* 2014; 67: 246-56.
78. Keaveney T.M., McClung M.R., Wan X. et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone.* 2012; 50 (1): 165-70.
79. Oteo-Álvarez A., Matas J.A., Alonso-Faró J.C. Teriparatide (rh [1-34] PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening. *Orthopedics.* 2011; 34 (9): e574-7.

80. Huang T.W., Chuang P.Y., Lin S.J. et al. Teriparatide improves fracture healing and early functional recovery in treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (19): e3626.
 81. Huang T.W., Yang T.Y., Huang K.C. et al. Effect of teriparatide on unstable pertrochanteric fractures. *Biomed. Res. Int.* 2015; (2015): 568390.
 82. Ivaska K.K., Gerdhem P., Akesson K., Garnero P., Ohlsson K.J. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22 (8): 1155-64.
 83. Mandema J.W., Zheng J., Libanati C., Perez Ruiz J.J. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (10): 3746-55.
- REFERENCES
1. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2006; 17 (12): 1726-33.
 2. Singer A., Exuzides A., Spangler L. et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90 (1): 53-62.
 3. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002; 359 (9321): 1929-36.
 4. Eiben G., Dey D.K., Rothenberg E. et al. Obesity in 70-year-old Swedes: secular changes over 30 years. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2005; 29 (7): 810-7.
 5. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos. Int.* 1997; 7 (5): 407-13.
 6. Leslie W.D., Morin S.N. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (4): 440-6.
 7. Ikeda K., Ogata E. Modulation of bone remodeling by active vitamin D: Its role in treatment of osteoporosis. *Mech. Ageing Dev.* 2000; 116 (2-3): 103-11.
 8. Kim S.C., Kim M., Sanfeliix-Gimeno G. et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am. J. Med.* 2015; 128 (5): 519-26.
 9. Solomon D.H., Johnston S.S., Boytsov N.N. et al. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (9): 1929-37.
 10. Scaglione M., Fabbri L., Di Rollo F. et al. The second hip fracture in osteoporotic patients: not only an orthopedic matter. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2013; 10 (2): 124-8.
 11. Kanis J.A., McCloskey E., Branco J. et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (11): 2533-43.
 12. Seeman E., Compston J., Adachi J. et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos. Int.* 2007; 18 (6): 711-9.
 13. Kim S.C., Kim M.S., Sanfeliix-Gimeno G. et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a crossnational study. *Am. J. Med.* 2015; 128 (5): 519-26.
 14. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr. Rev.* 2002; 23 (4): 508-16.
 15. Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD001155.
 16. Larsson S. Time to invest in a "fracture liaison nurse"! *Injury*. 2007; 38 (11): 1225-6.
 17. Melton L.J. 3rd. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18 (6): 1139-41.
 18. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustat B., Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (8): 1526-36.
 19. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.
 20. Borghi L., Schiavichi T., Meschi T. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (2): 77-84.
 21. Rodionova S.A., Khakimov U.R. Secure long-term use of alfacalcidol in primary forms of systemic osteoporosis in men. *Clinical Gerontology*. 2016; 5-6 (22): 26-33 (in Russian).
 22. Rodionova S.S., Buklemishev Yu.V. Efficacy of zoledronic acid in patients with systemic osteoporosis and problem of «non respondents» to the treatment. *Vestnik Travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorov*. 2015; 4: 39-43 (in Russian).
 23. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol. Assess.* 2014; 18 (11): 1-180.
 24. Oglobin N.A., Spirichev V.B., Baturin A.K. On consumption of calcium with food in Russia. *Voprosy pitaniya*. 2005; 5: 14-7 (in Russian).
 25. Varenna M., Binelli L., Casari S. et al. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (3): 639-44.
 26. Prince R.L., Devine A., Dhaliwal S.S. et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (8): 869-75.
 27. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D. et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos. Int.* 2013; 24 (2): 567-80.
 28. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370 (9588): 657-66.
 29. Michaëlsson K., Melhus H., Warensjö Lemming E. et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013; 346: f228.
 30. Heaney R.P. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *J. Nutr.* 2003; 133 (4): 1224-6.
 31. Buclin T., Jacquet A.F., Burekhardt P. Intestinal absorption of calcium gluconate and ossein-mineral complex: an evaluation by conventional analyses. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1986; 116 (50): 1780-3 (in French).
 32. Fernandez-Pereira A., Hernandez-Blanco E., Pérez-Maceda J.M. et al. Prevention of osteoporosis. Four year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27 (4): 227-32.
 33. Annefeld M., Caviezel R., Schacht E., Schicketanz K.H. The influence of ossein-hydroxyapatite compound (Ossopan) on the healing of a bone defect. *Curr. Med. Res. Opin.* 1986; 10 (4): 241-50.

34. Ciria-Recasens M., Blanch-Rubió J., Coll-Batet M. et al. Comparison of the effects of ossein-hydroapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31 (12): 817-24.
35. Castelo-Branco C., Ciria-Recasens M., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause.* 2009; 16 (5): 984-91.
36. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (1): 51-108.
37. Pisani P., Kenna M.D., Conversano F. et al. Fracture risk factors and impact. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J. Orthop.* 2016; 7 (3): 171-81.
38. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (6): 1780-90.
39. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (5): 445-53.
40. Lau K.H., Baylink D.J. Treatment of 1,25(OH)₂D₃ (D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie.* 2001; 10: 28-39.
41. Rix M., Eskildsen P., Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (4): 870-6.
42. Schacht E., Richy F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2005; 5 (3): 273-84.
43. Shiraishi A., Takeda S., Masaki T. et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (4): 770-9.
44. Sakhaee K., Maalouf N., Kumar R. et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79 (4): 393-403.
45. Shvarts G.Ya. Pharmacotherapy in osteoporosis. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2002 (in Russian).
46. Looker A.C., Melton L.J. 3rd, Borrud L.G., Shepherd J.A. Changes in femur neck bone density in US adults between 1988-1994 and 2005-2008: demographic patterns and possible determinants. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (2): 771-80.
47. Leslie W.D., Lix L.M., Yogendran M.S. et al. Temporal trends in obesity, osteoporosis treatment, bone mineral density, and fracture rates: a population-based historical cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (4): 952-9.
48. Rodionova S.S., Nuzhdin V.I., Morozov A.K., et al. Osteoporosis as risk factor of aseptic instability in hip joint replacement. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorov.* 2007; 2: 35-40 (in Russian).
49. Grant A., Avenell A., Campbell M.K. et al. Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9471): 1621-8.
50. Johnell O., Nilsson B., Obrant K., Sernbo I. Age and sex patterns of hip fracture - changes in 30 years. *Acta Orthop. Scand.* 1984; 55: 290-2.
51. Karlsson M., Hannavy K., Higgins C.F. A sequence-specific function for the N-terminal signal-like sequence of the TonB protein. *Mol. Microbiol.* 1993; 8 (2): 379-88.
52. Nishioka T., Yagi S., Mitsuhashi T. et al. Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components. *J. Bone Miner. Metab.* 2007; 25 (3): 179-83.
53. Hallan G., Lie S.A., Havelin L.I. High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/Tri-Lock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips. *Acta Orthop.* 2006; 77 (4): 375-84.
54. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J. Orthop. Res.* 2006; 24 (7): 1336-41.
55. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (18): 1799-809.
56. Cosman F., Cauley J., Eastell R. et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2014; 99 (12): 4546-54.
57. Cosman F., Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (10): 2359-81.
58. Colon-Emeric C., Nordsletten L., Olson S. et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (8): 2329-36.
59. Amanat N., McDonald M., Godfrey C. et al. Optimal timing of a singledose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 22 (6): 867-76.
60. Egermann M., Goldhahn J., Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2005; 16 (Suppl 2): S129-38.
61. Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (1): 99-102.
62. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28 (8): 1729-37.
63. Dixon W.G., Solomon D.H. Bisphosphonates and esophageal cancer - a pathway through the confusion. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7 (6): 369-72.
64. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J. Am. Dent. Assoc.* 2008; 139 (1): 32-40.
65. Imaz I., Zegarra P., González-Enriquez J. et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (11): 1943-51.
66. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop.* 2009; 8 (4): 413-5.
67. Gerstenfeld L.C., Sacks D.J., Pelis M. et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24 (2): 196-208.
68. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (8): 756-65.
69. Kendler D., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (1): 72-81.
70. Massart F., Brandi M. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2009; 6 (1): 50-4.

71. Miller P.D. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2011; 3 (6): 271-82.
72. Choi N.K., Solomon D.H., Tsacogianis T.N. et al. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. J. Bone Miner. Res. 2017; 32 (3): 611-7.
73. Reid I.R. Denosumab after 8 years. Osteoporos. Int. 2015; 26 (12): 2759-61.
74. Gagnon C., Li V., Ebeling P.R. Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. Clin. Interv. Aging. 2008; 3 (4): 635-45.
75. Bhandari M., Jin L., See K. et al. Does teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. Clin. Orthop. Relat. Res. 2016; 474 (5): 1234-44.
76. Aspenberg P., Malouf J., Tarantino U. effects of teriparatide compared with risedronate on recovery after pertrochanteric hip fracture results of a randomized, active-controlled, double-blind clinical trial at 26 weeks. J. Bone Joint Surg. Am. 2016; 98 (22): 1868-78.
77. Eriksen E.F., Keaveny T.M., Gallagher E.R., Krege J.H. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. Bone. 2014; 67: 246-56.
78. Keaveny T.M., McClung M.R., Wan X. et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. Bone. 2012; 50 (1): 165-70.
79. Oteo-Alvaro A., Matas J.A., Alonso-Farto J.C. Teriparatide (rh [1-34] PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening. Orthopedics. 2011; 34 (9): e574-7.
80. Huang T.W., Chuang P.Y., Lin S.J. et al. Teriparatide improves fracture healing and early functional recovery in treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (19): e3626.
81. Huang T.W., Yang T.Y., Huang K.C. et al. Effect of teriparatide on unstable pertrochanteric fractures. Biomed. Res. Int. 2015; (2015): 568390.
82. Ivaska K.K., Gerdhem P., Akesson K., Garnero P., Obrant K.J. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. J. Bone Miner. Res. 2007; 22 (8): 1155-64.
83. Mundema J.W., Zheng J., Iabanati C., Perez Ruiz J.J. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99 (10): 3746-55.

Сведения об авторах: Миронов С.П. — академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ЦИТО им. Н.Н. Приорова; Родионова С.С. — доктор мед. наук, профессор, рук. Центра остеопороза ЦИТО им. Н.Н. Приорова; Торгашин А.И. — канд. мед. наук, научный сотрудник Центра остеопороза ЦИТО им. Н.Н. Приорова.
Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299. Москва, ул. Приорова, д. 10, Центр остеопороза. E-mail: rod06@inbox.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводятся несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний — международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.