

## Медикаментозно-индуцированный остеопороз – темная сторона андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы

В статье рассмотрены вопросы медикаментозно-индуцированного остеопороза, как следствия андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы



EPS  
10

Для цитирования. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Медикаментозно-индуцированный остеопороз – темная сторона андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы // РМЖ. 2015. № 26. С. 1568–1572.

### Введение

Остеопороз до недавнего времени рассматривался исключительно как проблема стареющих женщин в менопаузе [1–3]. Однако сегодня эта глобальная медико-социальная проблема становится крайне актуальной и для мужской части населения, а остеопороз в общей структуре смертности человека в XXI в. уже занимает 4–е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа, которые, являясь возраст-ассоциированными заболеваниями, характеризуются выраженной тенденцией к омоложению [4–6]. Следовательно, можно в полной мере говорить о современной мировой эпидемии остеопороза, который плохо выявляется в общей клинической практике и врачами-специалистами, но не потому, что нет объективных методов его ранней диагностики и эффективного лечения, а потому, что у врачей отсутствует настороженность в отношении остеопороза, особенно когда речь идет о проблемах мужского здоровья. Этому немало способствует бытующее до сих пор неверное представление о данном заболевании как о преимущественно женской проблеме.

### Современная эпидемиология остеопороза

Согласно результатам одного из новейших крупномасштабных популяционных исследований NOREPOS, включавшего почти 85 тыс. измерений минеральной плотности костей (МПК) и данные о 140 тыс. переломах бедра в Норвегии в 1994–2008 гг., каждый час в этой стране происходит новый перелом шейки бедра; около 25% больных умирает в течение 1 года после перелома; более 12% больных переносят повторный перелом бедра в течение 10 лет после первого перелома, и только 16% больных используют препараты для лечения остеопороза в течение 1 года после перелома шейки бедра [7]. Частота остеопороза в Германии у лиц старше 50 лет составляет не менее 14%: им страдают около 24% женщин и 6% мужчин в этом возрасте [8]. Общее число больных остеопорозом в Германии приближается к 6,3 млн человек, при этом ежегодно выявляется еще 885 тыс. новых случаев остеопороза. Общая частота переломов в связи с остеопорозом в общей структуре травматологической патологии составляет сегодня в Германии не менее 52% [8]. В национальном американском

исследовании NHANES III распространенность остеопороза шейки бедра составила 18%, остеопении – 47,5% [9].

В России дела обстоят гораздо хуже. Согласно только официальным данным Российской ассоциации по остеопорозу, в группе риска по остеопорозу в РФ состоит 34 млн человек, т. е. примерно 24% населения страны. При этом около 14 млн жителей страны уже страдают этим опасным заболеванием, и еще у 9 млн пациентов диагностированы клинически выраженные переломы, связанные с остеопорозом [10]. В России остеопороз имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, а еще у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении [11]. Каждые 5 мин в России происходит перелом проксимального отдела бедра, а это более 100 тыс. переломов ежегодно. Каждую минуту среди людей старше 50 лет случаются 7 переломов позвонков [10, 11]. После первого перелома риск последующих переломов любой локализации составляет 86%, при этом получение первого перелома позвонка в 5 раз увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза – переломов бедра, запускается так называемый «каскад переломов». В среднем остеопороз уменьшает ожидаемую продолжительность жизни на 12–20% [10]. В некоторых регионах России летальность в течение первого года после перелома шейки бедренной кости достигает 50–90%. До 100% пациентов с переломом шейки бедра не выздоравливают окончательно [10, 11]. Особенно плохо остеопороз выявляется в популяции мужчин, чему немало способствует до сих пор бытующий неверный традиционный взгляд на остеопороз как исключительно женскую проблему. В итоге долгие годы остеопороз протекает латентно, а самым страшным проявлением «молчаливого», т. е. вовремя не выявленного остеопороза, являются остеопоротические переломы шейки бедра, позвоночника, предплечья, связанные с хрупкостью костной ткани. Эти переломы для мужчин более опасны, чем для женщин, т. к. сопровождаются в 2 раза большей смертностью и возникают в среднем на 7 лет раньше, чем у женщин, т. е. в еще относительно трудоспособном возрасте [12]. В рамках европейских программ изучения остеопороза (EVOS и EPOS) Институтом ревматологии РАН были собраны сведения о частоте остеопороза и остеопении в России. У женщин частота остеопороза поясничного отдела позвоночника составила 33,8%, шейки бедра — 43,3%; у мужчин эти величины составили 26,9% и 44,1% соответственно. В течение последующих 5 лет отмечено увеличение частоты остеопороза в этой же выборке – до 40% у женщин и до 35,5% у мужчин [10–12]. Таким образом, современные эпидемиологические данные наглядно свидетельствуют о том, что во многих странах мира, в т. ч. и в России, имеет место «безмолвная пандемия безмолвного убийцы» под названием «остеопороз» [7–12].

### **Клиническая эндокринология костной ткани у мужчин**

Согласно общепринятой точке зрения, наиболее критическими гормонами костного метаболизма у обоих полов являются эстрогены [13, 14]. Этим фактом традиционно объясняется превалирование среди больных остеопорозом женщин, т. к. эстрогены являются у них основными половыми стероидными гормонами. Именно поэтому наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в постменопаузе – при возрастном дефиците половых гормонов, когда вероятность наступления перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53% [10, 12]. Однако у мужчин, как и у женщин, эстрогены также являются ключевыми гормонами костного метаболизма, хотя его гормональная регуляция у мужчин имеет свои характерные особенности, связанные с источниками и механизмами синтеза эстрогенов в мужском организме [15]. Известно, что у взрослых мужчин уровень эстрадиола более выражено коррелирует с плотностью и потерей костной ткани, чем уровень тестостерона. Об этом говорят данные исследования молодых мужчин с резистентностью к эстрогенам

или дефицитом ароматазы. Более того, уровень и эстрогенов, и андрогенов универсально ассоциируется с риском переломов у пожилых мужчин. Уровень эстрадиола крови является предиктором риска переломов независимо от уровня тестостерона [16]. У мужчин тестостерон может оказывать прямое влияние на андрогеновые рецепторы, обильно представленные в клетках костной ткани. Такой «местный» тестостерон далее подвергается ароматизации непосредственно в костной ткани, богатой ферментом ароматазой, и образовавшийся в кости «местный» эстрадиол оказывает свое влияние на эстрогеновые рецепторы остеобластов и остеокластов [17]. Однако подавляющее большинство мужских эстрогенов (до 80%), оказывающих свое влияние на состояние костного метаболизма, образуется из тестостерона вне костной ткани в результате ароматизации в периферических органах и тканях (печень, кожа, жировая ткань). Таким образом, несмотря на то, что наиболее выраженным остеомоделирующим эффектом у мужчин, как и у женщин, обладают эстрогены, у мужчин они образуются непосредственно из тестостерона. Поэтому для здоровья костной ткани у мужчин крайне важен нормальный уровень эндогенного тестостерона [15]. В целом же современные данные свидетельствуют о том, что тестостерон и эстрогены у мужчин в отношении костной ткани работают как синергисты [15–17] (рис. 1).

Любой дефицит тестостерона у мужчин способен приводить к дефициту эндогенных эстрогенов и развитию остеопении/остеопороза, и данные литературы свидетельствуют, что частота остеопении, остеопороза и переломов увеличивается у молодых и пожилых мужчин с гипогонадизмом [18]. Как ни парадоксально, но частота остеопороза в возрасте до 40 лет в популяции мужчин несколько выше, чем у женщин аналогичного возраста. Основную массу мужчин с остеопорозом в этом возрасте составляют мужчины с врожденным дефицитом тестостерона (в частности, самой частой причиной остеопении/остеопороза и связанных с ними патологических переломов у молодых мужчин до 30 лет является синдром Клайнфельтера), выявление, а тем более гормональная коррекция которого в клинической практике происходит крайне недостаточно [14, 17]. По мере старения мужчины дефицит тестостерона усугубляется, поэтому у пожилых мужчин частота остеопороза и связанных с ним переломов примерно к 50–60 годам сравнивается с таковой у женщин, однако их последствия для мужчин оказываются более тяжелыми, чем для женщин. Так, снижение уровня тестостерона выявляется примерно у 30% пожилых мужчин с переломами позвоночника и до 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра, среди которых общая летальность в течение первого года после перелома составляет 30–50%, в то время как у женщин около 20% [18, 19] (рис. 2).



В недавних метаанализах дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин был идентифицирован

как известное расстройство, достоверно ассоциированное со вторичным остеопорозом [20, 21]. Согласно последнему руководству по остеопорозу Европейского эндокринологического общества (EES), предлагается проводить измерение уровня общего тестостерона у всех мужчин, обследуемых по поводу остеопороза или при оценке назначения им лечения костно-активными веществами [22]. Согласно последнему руководству по мужскому гипогонадизму Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM), у мужчин старшего возраста низкий уровень тестостерона ассоциирован с повышенным риском падений [23]. Терапия тестостероном оказывает благоприятное действие на мышечную массу и силу, что может уменьшать склонность к падениям и, таким образом, снижать риск переломов [24, 25]. Поэтому данным руководством у стареющих мужчин с гипогонадизмом при нормальной плотности костей рекомендована оценка плотности костей с 2-летним интервалом [23]. У мужчин со сниженной минеральной плотностью костей (МПК), получающих терапию тестостероном, стабилизация или прогрессирование состояния могут мониторироваться ежегодно методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Данный метод является «золотым стандартом», который предоставляет наиболее надежную информацию [23]. Также можно применять количественную компьютерную томографию (кКТ), однако при этом пациенты получают большую дозу облучения. Для клинических оценок ультразвуковые методы измерения плотности костей отражают изменения в ответ на применение тестостерона и могут использоваться в отсутствие других методов [26]. Таким образом, костная ткань – это эндокринно активный орган, в регуляции функций которого принимают активное участие половые гормоны (у мужчин – эстрогены и отчасти тестостерон) и гормоны, регулирующие метаболизм кальция, включая паратиреоидный гормон, 1,25(ОН)-витамин D и кальцитонин, которые оказывают влияние на костную резорбцию и костную регенерацию. Все эти гормоны влияют как на количество, так и на качество костной ткани. Эстрогены ингибируют костную резорбцию, поэтому эстрогенотерапия оказывает профилактический и терапевтический эффект в отношении остеопороза. Андрогены являются важнейшим источником эстрогенов, в которые они способны трансформироваться под влиянием фермента ароматазы, но при этом андрогены способны оказывать и самостоятельные стимулирующие эффекты на костную ткань [27]. Поэтому любое медикаментозное внедрение в гомеостаз эстрогенов и тестостерона у мужчин чревато развитием остеопении и остеопороза [28].

### **Медикаментозно-индуцированный остеопороз: кто виноват?**

Снижение плотности костной ткани и развитие остеопении, а затем и остеопороза в результате применения тех или иных лекарственных препаратов, к сожалению, уже давно не рассматривается в медицинской практике как некий необычный или редкий факт, о чем свидетельствует имеющийся термин «медикаментозно-индуцированный остеопороз», отражающий побочные эффекты некоторых видов фармакотерапии на здоровье костной ткани. Эта проблема становится все актуальнее, поскольку в современной медицине при лечении многих заболеваний продолжает культивироваться полипрагмазия – одновременное назначение более 5 медикаментозных препаратов без учета их взаимодействия и последствий для метаболического гомеостаза, в т. ч. для костного метаболизма. Трагизм ситуации усугубляется еще и тем, что медикаментозно-индуцированный остеопороз у этой категории пациентов в большинстве случаев диагностируется слишком поздно, чаще всего, когда он уже манифестирует первым спонтанным переломом.

Традиционно негативные побочные эффекты в отношении метаболизма костной ткани приписываются прежде всего глюкокортикоидам, находящим свое применение в различных отраслях медицины, в т. ч. при лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы (РПЖ) [29, 30]. Эти гормоны нарушают остеогенез (ингибируют дифференцировку остеобластов и их функции,

одновременно активируя костную резорбцию). Свои негативные остеогенные эффекты глюкокортикоиды оказывают посредством влияния на активность рецептора активации лиганда ядерного фактора kappa-B (RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – мембранного белка-цитокина семейства факторов некроза опухоли, продуцирующегося геном человека TNFSF11 и играющего важную роль в метаболизме костной ткани, активирующего остеокласты [31]. Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют абсорбцию кальция из кишечника, приводя к метаболической гипокальциемии, а развивающийся в ответ на это вторичный гиперпаратиреоз ускоряет процессы костной резорбции. Потеря костной ткани на фоне длительного приема глюкокортикоидов развивается очень рано (потеря 3–5% костной ткани в течение 1-го года терапии и далее по 1% ежегодно) [31]. Остеопения/остеопороз нередко осложняет также длительную заместительную терапию супрессивными дозами тиреоидных гормонов, например, у женщин с гипоестрогенизмом: L-тироксин в дозах >0,093 мг/сут ведет к костной резорбции, одной из причин которой может быть супрессивно низкий уровень ТТГ [31]. К развитию остеопороза могут привести и некоторые пероральные антидиабетические препараты (например, тиазолидиндионы), в большей степени усиливающие адипогенез, а не остеогенез, что повышает риск переломов в связи с потерей костной массы [31]. Переломы также часто наблюдаются при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиконвульсантами, диуретиками, антикоагулянтами и ингибиторами протонной помпы [31]. В то же самое время есть данные, что статины, β-блокаторы и нитраты могут ассоциироваться со снижением риска переломов [32].

Лекарственные препараты, которые характеризуются высоким риском остеопороза и переломов, прежде всего приводят к индукции гипоестрогенизма – дефициту эстрогенов, которые являются самыми критическими гормонами костного метаболизма как у женщин, так и у мужчин. Поэтому сегодня становится понятно, что любая медикаментозная супрессия половых гормонов у мужчин оказывает негативное влияние на здоровье костной ткани, снижая ее плотность и повышая риск переломов [33].

РПЖ – типичный пример гормонозависимого рака, при лечении которого в стадии местного распространения или диссеминации (Т3-4) приходится использовать антиандрогены и агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), нарушающие естественный баланс эстрогенов и андрогенов. Кроме того, нередко применяемая химиотерапия и дополнительные адьювантные препараты могут дополнительно приводить к нарушениям в эндокринной системе пациентов. Поэтому сегодня можно говорить о таком фармакологическом феномене при лечении некоторых форм РПЖ, как «остеотоксичность противораковой гормональной терапии», которую больше нельзя игнорировать [34–38] (рис. 3).

### **Клинико-эпидемиологические аспекты остеопороза у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию (АДТ) РПЖ**

Несмотря на то, что андрогенный сигнал традиционно рассматривается как ключевой фактор регуляции метаболизма предстательной железы и один из механизмов ее раковой трансформации, в настоящее время в научной литературе все чаще подчеркивается неблагоприятное влияние АДТ на костный метаболизм у пациентов с высоким риском метастатического РПЖ [39]. Согласно опубликованным данным, АДТ ассоциируется с риском развития тяжелого гипогонадизма, что позволяет рассматривать мужчин, получающих такую терапию, как уникальную метаболическую модель тяжелого дефицита половых стероидных гормонов, развивающуюся в разные сроки с момента лишения мужчины эффектов тестостерона, среди последствий которого можно смело называть

кардиометаболические и костно-мышечные заболевания, включая остеопению/остеопороз [39]. Согласно данным Н. Rhee et al. (2015), которые провели анализ всех доступных публикаций по АДТ РПЖ за период с 2005 по 2014 г., данный вид терапии ассоциируется с целым спектром побочных эффектов, начиная с кардиоваскулярных заболеваний, СД 2-го типа и остеопороза и заканчивая депрессией, когнитивными нарушениями и сексуальной дисфункцией, поэтому сегодня пришло время осуществлять активный мониторинг состояния костной ткани при проведении АДТ у больных РПЖ (включая денситометрию) и коррекцию ее возможных побочных эффектов в рамках междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей [40]. Пока же частота применения денситометрии в онкоурологической практике при ведении пациентов с РПЖ на фоне АДТ с целью раннего выявления остеопении/остеопороза не превышает 8,8%, а 87,3% пациентов с неметастатическим РПЖ никогда не подвергаются диагностической денситометрии и не получают специфической антиостеопенической или антиостеопоретической терапии, поскольку в процессе АДТ состояние костной ткани остается не оцененным, а остеопения/остеопороз, соответственно, – не диагностированными и не лечеными [41–43]. В настоящее время некоторые специалисты обосновывают точку зрения, согласно которой имеются все основания рассматривать мужчин с РПЖ, получающих АДТ, как группу высокого риска развития психосексуальной дисфункции, остеопороза, переломов, СД и кардиоваскулярных заболеваний, особенно при большой длительности АДТ, которая пролонгирует и усугубляет состояние гипоандрогенизма у мужчин [44]. Поэтому сегодня выдвигается новая концепция – концепция «костного и мышечного здоровья», которая обязательно предполагает осуществление диагностики, профилактики и лечения любых потерь костной (остеопения/остеопороз) и мышечной (саркопения) массы на фоне любой противораковой терапии (включая АДТ), что позволит осуществлять эффективное управление остеопорозом, остеопоретическими переломами и саркопенией, находящимися в теснейших патогенетических связях как между собой, так и с жировой тканью [45–48] (рис. 4).



Интерес к данной проблеме возник сравнительно недавно, однако ее огромная актуальность уже нашла свое отражение в огромном количестве публикаций последних лет, поскольку, с одной стороны, АДТ в рамках максимальной андрогенной блокады (МАБ) остается «золотым стандартом» терапии местно-распространенного и диссеминированного (метастатического) РПЖ, альтернативы которой пока не существует, а с другой стороны, РПЖ в современной популяции мужчин продолжает занимать 3-е место в структуре онкологической смертности, уступая лишь раку легких и желудка [49, 50]. Согласно имеющимся данным, недиагностированный остеопороз сопутствует многим пациентам с



установленным диагнозом РПЖ еще до начала АДТ, а затем на ее фоне его частота неуклонно увеличивается. Так, по результатам двойной энергетической X-абсорбциометрии (ДЭХА), у 105 пациентов с местно-распространенным и диссеминированным РПЖ в возрасте 53–91 года, которым была показана АДТ, при обследовании популяции датских мужчин частота остеопении составила 58%, а частота остеопороза – 10% соответственно [51]. Полученные данные говорят о том, что практически 2/3 мужчин с РПЖ, которым предстоит АДТ, уже имеют невыявленные нарушения метаболизма костной ткани, поэтому исходный скрининг МПК сегодня необходимо выполнять каждому пациенту с РПЖ, которому предстоит АДТ [51]. В ходе дальнейшего проведения АДТ частота остеопороза у мужчин с РПЖ повышается еще в большей степени, составляя, согласно данным новейшего метаанализа (2014), от 9 до 53% в зависимости от длительности АДТ, стадии РПЖ, этнических особенностей пациентов [52]. Однако выполнение ДЭХА пациентам с РПЖ не входит в существующие стандарты обследования, поэтому выявляемость остеопении/остеопороза в онкоурологической практике крайне низка [53]. Только 38% мужчин, получающих АДТ, подвергаются двойной рентгеновской абсорбциометрии в течение первых 2 лет противоракового лечения [54]. По данным М.Е. Suarez-Almazor. et al. (2014), обработавших результаты лечения 2290 мужчин с РПЖ на фоне АДТ, только 8,6% пациентов подвергались ДЭХА за 1 год до и в течение 6 мес. в процессе выполнения АДТ, только 5,6% пациентов дополнительно получали остеотропные препараты на фоне АДТ, и только 12,6% были полноценно обследованы перед АДТ и получали в процессе терапии остеопротективные препараты [55]. Проблема осложняется не просто существенным ростом частоты недиагностированного и потому не леченного остеопороза у мужчин с РПЖ, получающих АДТ. Главное негативное последствие любой андрогенной депривации у мужчин с РПЖ состоит во взаимном отягощении всех коморбидных заболеваний, включая остеопению/остеопороз, в условиях полной медикаментозной и/или хирургической кастрации мужчины [56]. Согласно новейшим данным, на фоне АДТ не просто увеличивается частота остеопороза, но неуклонно увеличивается распространенность других соматических коморбидных заболеваний, в основе патогенеза которых прямо или косвенно лежит гипогонадизм – дефицит мужских половых гормонов (тестостерона) [35, 57]. Вот почему уже в течение первых 2 лет с момента начала АДТ 87% мужчин с РПЖ имеют избыточный вес или ожирение, 61% страдают артериальной гипертензией, у 56% имеет место гиперхолестеролемиа, 27% уже имеют сердечно-сосудистые заболевания, 11% страдают остеопорозом, а еще у 40% пациентов имеется остеопения. Через 2 года АДТ отмечается дальнейшее увеличение окружности талии (на 2,6–6,3 см), у мужчин без СД 2-го типа на 13–34% повышается уровень гликированного гемоглобина HbA1c в крови, а распространенность анемии увеличивается с 13,8% до 32,5%. При этом стабилизация МПК в процессе АДТ отмечалась только у мужчин, одновременно с АДТ получавших антирезорбтивную специфическую терапию (бисфосфонаты) [57].

Итак, сегодня АДТ в рамках МАБ (максимальной андрогенной блокады), бесспорно, является «золотым стандартом» лечения мужчин с РПЖ в стадии Т3-4 [58–60]. Однако при этом доступные метаанализы указывают, что небольшое преимущество с точки зрения общей и раково-специфической выживаемости пациентов в течение 5 лет на фоне МАБ имеет сомнительное клиническое значение, поскольку сопряжено с дополнительной токсичностью и выраженными побочными эффектами, что существенно снижает качество жизни пациентов, получавших МАБ [61, 62]. Выход из этой ситуации может быть только один – чтобы уменьшить частоту назначения АДТ больным с РПЖ и свести к минимуму ее побочные эффекты (в т. ч. в виде остеопении/остеопороза), нужно уменьшить число этих больных, т. е. существенно улучшить скрининг и выявление РПЖ на самых ранних локальных стадиях Т1-2, когда возможно полное излечение от РПЖ. К сожалению, результаты одной из последних диспансеризаций населения России показали, что в 2013 г. в РФ зарегистрировано 535 887 случаев

впервые выявленных злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости мужчин большой удельный вес имеют опухоли трахеи, бронхов, легкого (18,4%), предстательной железы (12,9%), кожи (11,4%), желудка (8,6%). Первое рейтинговое место по выявляемости занял рак молочной железы у женщин (28,1%), второе – рак предстательной железы у мужчин (16,5%). К сожалению, по результатам диспансеризации каждый второй российский мужчина с впервые выявленным РПЖ уже имел стадию Т3-4 и становился кандидатом для проведения АДТ (МАН) [63]. Таким образом, несмотря на улучшение выявляемости РПЖ в целом, он тем не менее часто выявляется в России уже на поздней стадии местно-распространенного или метастатического рака, когда радикальное излечение от него становится невозможным. Следовательно, в нашей стране можно ожидать как увеличения частоты назначения АДТ при РПЖ, так и повышения частоты медикаментозно-индуцированного остеопороза в связи с этим.

## Заключение

РПЖ является классическим примером «оккультного» рака, длительное время протекающего бессимптомно, поэтому, несмотря на прогресс в диагностике и лечении локального РПЖ, можно ожидать, что число пациентов с запущенными стадиями РПЖ будет оставаться достаточно большим, и все эти пациенты будут рассматриваться как потенциальные кандидаты для проведения АДТ. Назначение терапии, приводящей к тяжелому дефициту тестостерона, непременно будет способствовать целому ряду неблагоприятных гормонально-метаболических последствий, включая формирование у этих пациентов тяжелого дефицита эстрогенов, образующихся у мужчин преимущественно за счет ароматизации эндогенного тестостерона. Эстрогены у обоих полов – критические гормоны костного метаболизма, поэтому развитие остеопении/остеопороза на фоне АДТ является неизбежным и крайне драматическим событием. Для поддержания процессов костного моделирования и репарации имеется большой арсенал лекарственных препаратов, с которыми, очевидно, уже сегодня нужно ознакомиться не только специалистам по остеопорозу, но и онкологам и онкоурологам, чтобы хоть как-то нивелировать негативные остеотропные последствия полной андрогенной депривации у мужчин с распространенными формами РПЖ с целью хотя бы поддержания и без того низкого качества жизни у этой тяжелой клинической группы пациентов.

1. Schürer C. et al. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis // *Dtsch Arztebl Int.* 2015. N 112 (21-22). S. 365–371.
2. Osteoporosis in primary care: an opportunity to approach risk factors / A.L. Costa [et al.] // *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jul 17. pii: S0482-5004(15)00070-4.
3. Kemmler W., Engelke K., von Stengel S. Long-Term Exercise and Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women - Are There Periods of Reduced Effectiveness? // *J Bone Miner Res.* 2015 Aug 1. doi: 10.1002/jbmr.2608. [Epub ahead of print].
4. Papaioannou A. et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review // *Osteoporos Int.* 2009. N 20 (4). P. 507–518.
5. Zhou J. et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis // *Bone.* 2013. N 57(1). P. 30–35.
6. Kherad M. et al. The number and characteristics of prevalent vertebral fractures in elderly men are associated with low bone mass and osteoporosis // *Bone Joint J.* 2015. N 97-B (8). P. 1106–1110.
7. Søgaard A.J. et al. Cohort profile: Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS) // *Scand J Public Health.* 2014. N 42 (8). P. 804–813.
8. Hadji P. et al. The epidemiology of osteoporosis - Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data // *Dtsch Arztebl Int.* 2013. N 110 (4). P. 52–57.
9. Willson T. et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature // *J. Clin Epidemiol.* 2015. N 7. P. 65–76.
10. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактическая медицина.* 2011.



11. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. 524 с.
12. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 64 с.
13. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
14. Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной гипогонадизм и остеопороз: патофизиология и возможности лечения // *Остеопороз и остеопатии*. 2006. № 6. С. 36–40.
15. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
16. Vandenput L., Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men // *Nat Rev Endocrinol*. 2009. N 5 (8). P. 437–443.
17. Ebeling P.R. Androgens and osteoporosis // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010. N 17 (3). P. 284–292.
18. Kacker R., Connors W., Zade J., Morgentaler A. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility // *J Urol*. 2014. N 191. P. 1072–1076.
19. Rao S.S., Budhwar N., Ashfaq A. Osteoporosis in men // *Am. Fam. Physician*. 2010. N 82 (5). P. 503–508.
20. Drake M.T. et al. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2012. N 97. P. 1861–1870.
21. Kanis J.A. et al. FRAX and its applications to clinical practice // *Bone*. 2009. N 44. P. 734–743.
22. Watts N.B. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. N 97. P. 1802–1822.
23. Lunenfeld B. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update // *Aging Male*. 2013. N 16. P. 143–150.
24. Orwoll E. et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men // *Arch Intern Med*. 2006. N 166. P. 2124–2131.
25. Tracz M.J. et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. N 91 (6). P. 2011–2016.
26. Zitzmann M. et al. Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound // *Bone* 2002. N 31. P. 422–429.
27. Irwig M.S. Male hypogonadism and skeletal health // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013. N 20 (6). P. 517–522.
28. Saad F. et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer // *J Clin Oncol*. 2008. N 26 (33). P. 5465–5476.
29. Leib E.S., Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women // *Osteoporos Int*. 2015 Aug 8. [Epub ahead of print].
30. Albaum J.M. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis management among seniors, by year, sex, and indication, 1996-2012 // *Osteoporos Int*. 2015 Jul 3. [Epub ahead of print].
31. Zofková I. Drug induced osteoporosis // *Vnitr Lek*. 2013. N 59 (1). P. 59–63.
32. Okazaki R. Fracture risk associated with drugs other than glucocorticoids // *Clin Calcium*. 2014. N 24 (3). P. 357–365.
33. Adler R.A. Prostate cancer treated with androgen deprivation therapy has consequences for bone // *Endocrine*. 2014. N 45 (3). P. 339–340.
34. Van Poznak C.H. Bone health in adults treated with endocrine therapy for early breast or prostate cancer // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015. N 35. P. 567–574.
35. Skolarus T.A., Caram M.V., Shahinian V.B. Androgen-deprivation-associated bone disease // *Curr Opin Urol*. 2014. N 24 (6). P. 601–607.
36. Cheung A.S., Zajac J.D., Grossmann M. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies // *Endocr Relat Cancer*. 2014. N 21 (5). P. 371–394.
37. Damji A.N., Bies K., Alibhai S.M., Jones J.M. Bone health management in men undergoing ADT: examining enablers and barriers to care // *Osteoporos. Int*. 2015. N 26 (3). P. 951–959.
38. Phillips I. et al. Androgen Deprivation Therapy and the Re-emergence of Parenteral Estrogen in Prostate Cancer // *Oncol Hematol Rev*. 2014. N 10 (1). P. 42–47.

39. Grossmann M., Cheung A.S., Zajac J.D. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013. N 27 (4). P. 603–616.
40. Rhee H. et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management // *BJU Int.* 2015. N 115. Suppl. 5. P. 3–13.
41. Holt A., Khan M.A., Gujja S., Govindarajan R. Utilization of bone densitometry for prediction and administration of bisphosphonates to prevent osteoporosis in patients with prostate cancer without bone metastases receiving antiandrogen therapy // *Cancer Manag Res.* 2014. N 7. P. 13–18.
42. James H. 3rd. et al. Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy // *Urology.* 2014. N 84 (1). P. 164–168.
43. Planas Morin J. et al. Bone mass behavior after 1 year of different treatment strategies in prostate cancer patients subjected to androgen deprivation therapy // *Rheumatol Int.* 2014. N 34 (10). P. 1419–1425.
44. Allan C.A. et al. Androgen deprivation therapy complications // *Endocr Relat Cancer.* 2014. N 21 (4). P. 119–129.
45. Butoescu V., Tombal B. Practical guide to bone health in the spectrum of advanced prostate cancer // *Can J Urol.* 2014. N 21 (2). Suppl. 1. P. 84–92.
46. Tsang D.S., Alibhai S.M. Bone health care for patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy // *Hosp Pract.* 2014. N 42 (2). P. 89–102.
47. Nadler M. et al. The impact of bone mineral density testing, fracture assessment and osteoporosis education in men treated by androgen deprivation for prostate cancer: a pilot study // *Support Care Cancer.* 2014. N 22 (9). P. 2409–2415.
48. Ormsbee M.J. et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014. N 5 (3). P. 183–192.
49. Heidenreich A. et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 // *Eur Urol.* 2014. N 65 (1). P. 124–137.
50. Guttilla A., Bortolami A., Evangelista L. Prostate Cancer as a chronic disease: cost-effectiveness and proper follow-up // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print].
51. Poulsen M.H. et al. Osteoporosis and prostate cancer: a cross-sectional study of Danish men with prostate cancer before androgen deprivation therapy // *Scand J Urol.* 2014. N 48 (4). P. 350–355.
52. Lassemillante A.C. et al. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis // *Endocrine.* 2014. N 45 (3). P. 370–381.
53. Saylor P.J. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer // *Asian J Androl.* 2014. N 16 (3). P. 341–347.
54. Nadler M. et al. Osteoporosis knowledge, health beliefs, and healthy bone behaviours in patients on androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer // *BJU Int.* 2013. N 111 (8). P. 1301–1309.
55. Suarez-Almazor M.E. et al. Low rates of bone mineral density measurement in Medicare beneficiaries with prostate cancer initiating androgen deprivation therapy // *Support Care Cancer.* 2014. N 22 (2). P. 537–544.
56. Jha G.G., Anand V., Soubra A., Konety B.R. Challenges of managing elderly men with prostate cancer // *Nat Rev Clin Oncol.* 2014. N 11 (6). P. 354–364.
57. Cheung A.S. et al. Cardiovascular risk and bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer: implementation of standardized management guidelines // *Andrology.* 2013. N 1 (4). P. 583–589.
58. Parker C. et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2015 Jul 22. pii: mdv222. [Epub ahead of print].
59. Mottet N. et al. Guidelines on Prostate Cancer // *Europe Association of Urologists.* 2015. 156 p.
60. Pagliarulo V., Bracarda S., Eisenberger M.A. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer // *Eur Urol.* 2012. N 61 (1). P. 11–25.
61. Lukka H. et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer - a systematic review // *Curr Oncol.* 2006. N 13 (3). P. 81–93.
62. Schmitt B. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer // *Cochrane Database Syst Rev.*

2000;(2):CD001526.

63. Яковлева Т.В. и др. Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт, результаты, перспективы // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. № 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/579/lang,ru> (дата обращения: 28.08.2014).