

Влияние антиандрогенной терапии на метаболизм костной ткани у больных раком предстательной железы

Б.К.КОМЯКОВ, А.С.ХВЕДЫНИЧ, Ш.Н.ИДРИСОВ, А.Б.БАТЬКО

Influence of antiandrogen therapy on bone metabolism in patients with prostate cancer

B.K.KOMYAKOV, A.S.HVEDYNICH, S.N.IDRISOV, A.V.BATKO

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова

В комплексном лечении рака предстательной железы широко используется гормональная терапия, вследствие которой может развиваться остеопороз. Пациентам до проведения андрогенной депривации следует оценить состояние скелета, с целью определения показаний для лечения препаратами кальция и бифосфонатами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональное лечение, антиандрогены, костная ткань, остеопороз

In the complex treatment of prostate cancer is widely used hormonal therapy, which may develop due to osteoporosis. Patients' skeleton condition before start of antiandrogen treatment should be examined to assess indications for substitution therapy with calcium and biphosphonates.

Key words: prostate cancer; hormonal therapy, antiandrogens, bone, osteoporosis

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Он занимает 4 место среди всей онкологической патологии у мужчин и первое среди онкоурологических заболеваний. Летальность в течение 1 года с момента постановки диагноза составляет от 24 до 30%. Несмотря на совершенствование методов диагностики, около половины пациентов на момент установления диагноза имеют местно-распространенный или метастатический рак и только у 34% больных РПЖ выявляется в I – II стадии [1-3].

При распространении опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы первоначальным методом лечения является гормональная терапия, цель которой – уменьшить уровень тестостерона или заблокировать связывание тестостерона и его активных метаболитов с аднерорецепторами. Андрогенная депривация осуществляется либо хирургической кастрацией, либо медикаментозным путем - используются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГ-РГ), которые за счет обратной связи вызывают резкое повышение секреции гонадотропинов гипофизом, а затем – прекращение их секреции и подавление выработки тестостерона яичками [4].

Одним из системных эффектов тестостерона в организме является его участие в метаболизме костной ткани. Он подавляет костную резорбцию и стимулирует пролиферацию остеобластов [5]. Снижение уровня тестостерона приводит к подавлению процесса костеобразования и ускорению резорбции кости, что может приводить к развитию остеопороза [6]. Остеопороз – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характерные проявления

которого – снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, которые обуславливают снижение прочности кости и повышенный риск переломов. Осложнения остеопороза (в первую очередь перелом проксимального отдела бедра) имеют тяжелые медико-социальные последствия. В России смертность после данного перелома в течение первого года составляет от 30,8 до 35,1%, а среди выживших 78% больных через 1 год и 65,5% через 2 года нуждаются в постоянном уходе [7]. Немаловажна и экономическая составляющая остеопороза. Сумма, потраченная за год на стационарное лечение и последующую реабилитацию пациентов после перелома бедра, в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов. В России стоимость стационарного лечения при данной патологии по разным данным составляет от 20 тыс. до 1166765 рублей в год [6, 8].

Одним из основных факторов риска развития остеопороза является возраст [9]. Снижение массы кортикальной кости начинается в 35-40 лет, трабекулярной – значительно раньше. Потеря костной массы у мужчин начинается примерно с 50 лет со скоростью 0,4–1,2% в год и к 85 годам дефицит составляет 20% компактной кости и 35% трабекулярной [10, 11]. Кастрация и применение аналогов ЛГ-РГ так же являются факторами риска по отношению к остеопорозу, а так как данная терапия применяется у пожилых мужчин, уже имеющих физиологическое уменьшение костной массы, то возникает большая вероятность развития остеопороза у больных РПЖ [12].

Целью исследования явилась оценка действия антиандрогенной терапии на метаболизм костной ткани.

Материалы и методы

С целью исследования действия антиандрогенной терапии на метаболизм костной ткани нами было обследовано 125 больных РПЖ. Двустороннюю орхэктомию перенесли 43 больных (1 группа), их средний возраст - $58,1 \pm 5,1$ лет, консервативную терапию аналогом ЛГ-РГ-Золадексом - получали 82 пациента, средний возраст которых составил $67,3 \pm 4,2$ лет (2 группа). Достоверных различий по возрасту в этих группах не было ($p=0,15$). Длительность андрогенной блокады на момент исследования составляла от 1 до 5 лет. Контрольная (3 группа) включала 120 мужчин, средний возраст которых составил $65,6 \pm 6,5$ лет. Достоверных различий возраста пациентов контрольной группы с возрастом больных РПЖ не было ($p=0,15$).

Критериями отбора больных РПЖ и пациентов в контрольную группу были: нормальный уровень парат-гормона (ПТГ); в группу не включались пациенты, принимающие стероидные и тиреоидные гормоны, антиконвульсанты, антациды, содержащие алюминий, иммунодепрессанты, пациенты, страдающие болезнью или синдромом Иценко-Кушинга, тиреотоксикозом, инсулинзависимым сахарным диабетом, заболеваниями крови, хронической почечной недостаточностью, ревматическими заболеваниями, мальабсорбцией и перенесшие резекцию желудка. В контрольную группу не включались пациенты, получающие агонисты ЛГ-РГ.

Больным РПЖ и пациентам контрольной группы выполнялись следующие исследования. Из лабораторных методов применялись: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (в том числе уровень кальция, фосфора, мочевины, креатинина), определение уровня общего тестостерона в крови, общего простат-специфического антигена (ПСА), ПТГ. Биохимический анализ крови и определение содержания тестостерона в крови выполнялось с периодичностью один раз в 3 месяца.

Лучевые методы исследования. Независимо от исходного уровня и динамики ПСА во время лечения (даже больным с исходно низким уровнем ПСА и с тенденцией его снижения во время лечения) всем пациентам для исключения метастазирования РПЖ в кости была выполнена радиоизотопная скинтиграфия костей скелета с препаратом Тс-99. Накопление радиоизотопного фармпрепарата в костях более 30%, по сравнению с другими костями, трактовалось как метастаз. Больные РПЖ с метастазами в кости не включались в исследование.

Всем больным РПЖ и пациентам контрольной группы была выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях с целью обнаружения компрессионных переломов позвонков. Степень деформации тел позвонков выражалась в стандартных отклонениях (SD). Оценивались позвонки от Th₄ до L₄ на боковых рентгенограммах. 1 SD составляет около 5% от нормы. Трактовка изменений

индексов - в пределах 1 SD считалось нормой, снижение индекса на 1,1 – 3,4 SD определялось как деформации позвонков, снижение индекса более, чем на 3,5 SD определялось как остеопоротический перелом тела позвонка.

Всем больным РПЖ и пациентам контрольной группы для определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) была выполнена рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов одной из бедренных костей на аппарате General Electric Lunar Prodigy. Лучевая нагрузка при исследовании поясничного отдела позвоночника составила 0,083 мЗв, при исследовании проксимального отдела бедренной кости - 0,083 мЗв. Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника оценивались отдельно во 2, 3, 4 поясничных позвонках, суммарно во 2 и 3, 3 и 4, 2, 3 и 4; проксимального отдела бедренной кости – в шейке, верхней части шейки, зоне Варда, вертеле и суммарно. Предварительной подготовки остеоденситометрия не требовала.

Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых критериев с помощью программы Statistica 5.5 и программы MS Excel 2000.

Результаты и их обсуждение

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях позволила нам выявить остеопоротические деформации позвонков у 29 больных РПЖ, при этом у 5 больных деформации были расценены как остеопоротический перелом позвонка. Деформации выявлены у 18 (41,9%) больных 1 группы и 11 (13,3%) 2 группы. Переломы позвонков выявлены у 4 больных, перенесших орхэктомию, и только у 1 больного из группы консервативной терапии.

В 1 группе чаще встречались случаи деформации 2-3 позвонков, в группе консервативной терапии – 1–2 позвонков. Деформации чаще всего подвергались позвонки средней или нижней части грудного отдела позвоночника (Th_{6, 7, 8, 11, 12}). Связано это с тем, что на эти позвонки приходится основная нагрузка в грудном отделе позвоночника. Деформации позвонков поясничного отдела были выявлены нами у 2 больных. Переломы позвонков приходились только на грудной отдел позвоночника – 7, 8 и 12 грудные позвонки. У всех больных, обследованных нами, был диагностирован перелом только одного позвонка.

Практически все переломы позвонков, диагностированные нами, имели место у больных РПЖ в возрасте старше 75 лет, и только 1 перелом в возрастной группе 65–69 лет. Этот пациент был в возрасте 69 лет, из группы больных, перенесших орхэктомию, давность орхэктомии составляла 4 года. Трое больных РПЖ, имевших остеопоротический перелом позвонка, были так же из группы больных, подвергшихся кастрации, причем у 2 длительность терапии составила 4 года, у 1–5 лет. Один больной получал консервативную терапию, длительность которой составила 4 года.

Таким образом, нами отмечено, что переломы позвонков чаще выявлялись у больных РПЖ, перенесших орхэктомию, имеющих длительную историю андрогенной депривации и принадлежащих к возрастной группе 75 лет и старше. Деформации позвонков так же чаще отмечались у больных, перенесших кастрацию, длительность андрогенной депривации у большинства больных была меньше, чем у больных с переломами позвонков.

В группе сравнения деформацию позвонков мы выявили у 7 (5,9%) пациентов, у одного из которых имелся остеопоротический перелом позвонка (0,8%). У всех пациентов 3 группы имели место остеопоротические деформации позвонков грудного отдела позвоночника. Деформации чаще всего подвергались, как и у больных РПЖ, позвонки средней или нижней части грудного отдела позвоночника (Th_{6,7,8,11,12}).

Денситометрия костей скелета у больных РПЖ позволила нам диагностировать остеопороз у 52 (41,6%) пациентов, остеопения верифицирована у 62 (42,6%) и только у 11 (8,8%) больных патологии костной ткани выявлено не было. В группе сравнения остеопороз был диагностирован у 11 (9,2%) пациентов, остеопения выявлена у 16 (13,3%) и 93 (77,5%) больных имели нормальную плотность костной ткани ($p < 0,01$).

Характер терапии имел влияние на метаболизм костной ткани, что подтверждают следующие цифры - остеопороз выявлен у 25 больных РПЖ из первой группы (58,1%) и у 27 (32,9%) из второй. Остеопения была установлена нами у 14 (32,6%) больных 1 группы и у 48 (58,5%) второй. Нормальная плотность костной ткани была у 11 больных РПЖ – у 4 (9,3%) – первой и у 7 (8,6%) больных второй группы.

Длительность получаемой больными РПЖ терапии имела достоверное влияние на частоту развития у них остеопороза. Более половины диагностированных случаев остеопороза приходились на пациентов с длительностью андрогенной блокады 3 года и более (67,3%). В 1 группе остеопороз выявлен у 8 (18,6%) больных с длительностью депривации до 3 лет и у 17 (39,5%) - свыше 3 лет. Во 2 группе остеопороз выявлен у 9 (11,0%) больных с длительностью терапии до 3 лет и у 17 (22,0%) больных свыше 3 лет. Уровень тестостерона крови был снижен у всех больных. У пациентов, получавших терапию Золадексом, уровень тестостерона варьировал от 0,6 до 1,4 нмоль/л (при норме от 12,0 до 38,0 нмоль/л) и в среднем составил $1,1 \pm 0,3$ нмоль/л. Уровень тестостерона крови у больных, перенесших двустороннюю орхэктомию колебался от 0,2 до 1,0 нмоль/л и составил, в среднем, $0,6 \pm 0,2$ нмоль/л. Тестостерон крови у пациентов группы сравнения составлял от 7,4 до 36,9 нмоль/л и среднее его значение было $17,1 \pm 4,8$ нмоль/л.

Таким образом, тестостерон крови был снижен до субпороговых значений у всех больных РПЖ. Однако нами отмечено, что у пациентов, перенесших двустороннюю орхэктомию уровень тестостерона был

несколько ниже (в среднем на 0,5 нмоль/л), чем у пациентов, получающих Золадекс, хотя данное различие оказалось статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Оценивая уровень тестостерона крови у больных РПЖ, в зависимости от состояния плотности костной ткани мы выявили, что у больных с выявленным остеопорозом уровень тестостерона был меньше, чем у больных с остеопенией и нормальной плотностью костной ткани. У пациентов с остеопорозом уровень тестостерона составил $0,5 \pm 0,03$ нмоль/л, у больных с остеопенией – $0,8 \pm 0,05$ нмоль/л, у больных с нормальной плотностью костной ткани – $1,1 \pm 0,09$ нмоль/л ($p > 0,05$).

В группе сравнения мы так же отметили более низкие показатели тестостерона крови у пациентов с диагностированным остеопорозом. Уровень тестостерона у них составил в среднем $12,4 \pm 2,1$ нмоль/л, у пациентов с выявленной остеопенией – $16,5 \pm 2,8$ нмоль/л и у пациентов с нормальной плотностью костной ткани – $23,4 \pm 3,2$ нмоль/л.

Уровень ПТГ у большинства больных РПЖ был в пределах нормы (8 – 24 нг/мл) и составил в среднем $19,3 \pm 2,5$ нг/мл, но у 7 больных (5,6%) этот показатель был незначительно выше нормы – $26,1 \pm 0,7$ нг/мл. Среднее значение ПТГ в группе консервативной терапии составило $18,2 \pm 1,8$ нг/мл, в группе больных после орхэктомии – $21,1 \pm 1,4$ нг/мл.

Повышение ПТГ было выявлено у 7 больных РПЖ, причем у всех их был диагностирован остеопороз. Двое больных были из группы, получающей консервативную терапию и 5 больных, подвергшихся орхэктомии. У пациентов РПЖ с установленным остеопорозом средний уровень ПТГ составил $22,7 \pm 3,2$ нг/мл, у больных с остеопенией $18,9 \pm 1,7$ нг/мл, у больных с нормальной плотностью костной ткани – $16,8 \pm 2,1$ нг/мл.

В группе сравнения средний уровень ПТГ был $16,2 \pm 2,2$ нг/мл, причем у пациентов, у которых был выявлен остеопороз этот показатель составил $19,4 \pm 1,6$ нг/мл, у пациентов с выявленной остеопенией – $16,7 \pm 1,7$ нг/мл, у пациентов с нормальной плотностью костной ткани – $14,2 \pm 2,0$ нг/мл.

Заключение

Пожилой возраст у мужчин является предрасполагающим фактором остеопороза по причине снижения уровня тестостерона крови. Гиподинамия, снижение потребления кальция усугубляют данную патологию. Андрогенная депривация у больных РПЖ, осуществляемая путем двусторонней орхэктомии или назначением аналогов ЛГ-РГ, приводит к снижению МПКТ. Потеря МПКТ происходит со скоростью, превышающей физиологическую, что чревато такими осложнениями, как остеопоротические деформации и переломы позвонков.

Длительность андрогенной депривации влияет на частоту развития остеопороза и на скорость по-

тери МПКТ. Более длительная андрогенная блокада повышает риск развития остеопороза и скорость потери МПКТ. Несмотря на несущественные различия в уровне тестостерона у больных РПЖ, перенесших кастрацию и получающих аналоги ЛГ-РГ, у пациентов, перенесших орхэктомию, остеопороз встречается с большей частотой, по сравнению с больными с аналогичной длительностью андрогенной депривации, но обеспеченной консервативным путем. Остеопороз у больных, перенесших орхэктомию, протекает в более тяжелой форме, у них чаще обнаруживаются остеопоротические деформации и переломы позвонков.

Мы считаем, что перед определением метода андрогенной депривации больным следует оценить состояние скелета путем денситометрии с целью определения изначальной МПКТ. Больным с диагно-

стированным остеопорозом показана терапия, направленная на поддержание МПКТ препаратами кальция и бифосфонатами.

Динамическое исследование состояния костной ткани у больных РПЖ, получающих андрогенную депривацию, необходимо проводить 1 раз в год. Больным с длительностью андрогенной блокады больше 3 лет и пациентам в возрасте 70 лет и старше, в связи с большим риском развития остеопороза, необходимо назначать профилактический прием препаратов кальция даже при нормальном состоянии костной ткани. В виду того, что двусторонняя орхэктомия приводит к более раннему развитию остеопороза и большей скорости потери костной массы, с целью андрогенной депривации по возможности следует применять аналоги ЛГ-РГ.

Список литературы

1. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб.: издательский дом СПбМАПО. 2004; 148.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 2006; 240.
3. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии. 2000; 1: 9-10.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий. 2010; 256.
5. Комяков Б.К., Хведенич А.С. Остеопороз как осложнение билатеральной орхидэктомии и гормональной терапии у больных раком предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2010; 2: 49-51.
6. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). Остеопороз и остеопатии. 2002; 1: 8- 11.
7. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. М.: Издательство РАМН. 2002; 427.
8. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев. 2000; 196.
9. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2003; 524.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий. 2009; 196.
11. Amin S., Zhang Y., Sawin C.T. et al. Association of hypogonadism and estradiol level with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 12: 951-963.
12. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management osteoporosis in Canada. C.M.A.J. 2002; 167: 3: 1-34.

Поступила 26.11.2011 г.

Информация об авторах

1. Идрисов Шамиль Ниматулаевич – к.м.н., асс. кафедры урологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова; e-mail: idrisov@mail.ru
2. Батько Андрей Борисович – к.м.н., врач-уролог Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова; e-mail: abb69@mail.ru
3. Комяков Борис Кириллович – д.м.н., проф., зав. кафедрой урологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова; e-mail: komykovbk@gmail.com
4. Хведенич Андрей Сергеевич – врач-уролог Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова; e-mail: idrisov@mail.ru