

А.И. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Экзогенный тестостерон у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями



А.И. Беловол

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, с которыми связывают снижение не только качества жизни, но и ее продолжительности. В отличие от женщин, у мужчин не происходит резкого угасания репродуктивной функции, но постепенно (начиная с 30–40 лет) снижается уровень половых гормонов, и в первую очередь тестостерона. Уровень тестостерона неодинаков у разных людей одного и того же возраста. Это обусловлено такими факторами, как образ жизни, вредные привычки, генетические и конституциональные особенности. Большинство хронических соматических заболеваний – сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – усугубляют имеющиеся проблемы и снижают общую продукцию тестостерона либо его свободную (активную) фракцию. Демографические изменения общества, в результате которых увеличилась доля пожилых людей, вносят коррективы в структуру обращаемости пациентов за медицинской помощью, и все чаще врачи сталкиваются с проблемой увеличения числа мужчин с неспецифическими признаками старения человеческого организма. Учитывая это, точная диагностика и лечение клинически значимого снижения уровня тестостерона с целью улучшения симптомов и качества жизни является важной задачей.

Обоснование к применению тестостерона заместительной терапии (ТЗТ)

По данным эпидемиологических исследований, у мужчин до 50 лет, имеющих клинику ИБС, содержание андрогенов меньше, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. При этом низкий уровень свободного тестостерона ассоциируется с высокими уровнями общего холестерина (ХС) и триглицеридов, а также ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Установлена взаимосвязь между сниженными уровнями сыровоточно-го тестостерона, эстрогена, свободного инсулиноподобного фактора роста-1 и толщиной комплекса интима-медиа. В другом исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем эндогенного тестостерона и степенью прогрессирования атеросклероза аорты у мужчин. Отмечено, что уровень свободного тестостерона достоверно

ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. Продемонстрировано, что у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС выявляются более низкие уровни тестостерона по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,01$). Показана корреляция между уровнем свободного тестостерона в крови и степенью окклюзии коронарных артерий: чем ниже уровень тестостерона, тем больше была степень окклюзии. Также при более тяжелой форме ИБС выявлено большее снижение уровня общего тестостерона. В исследовании С. Malkin и соавт. в течение семи лет наблюдали за 930 мужчинами с ИБС, верифицированной при помощи коронарографии. Было выявлено, что каждый пятый мужчина (20,9%) с ИБС имеет низкий уровень тестостерона ($< 2,6$ нмоль/л). Общая и сосудистая смертность была более чем в два раза выше у мужчин с дефицитом тестостерона (относительный риск (ОР) 2,2;

$p < 0,0001$ – для общей смертности; ОР 2,2, $p = 0,007$ – для смерти от сосудистых причин) в сравнении с соответствующими показателями у мужчин с ИБС и нормальным уровнем тестостерона. Корреляционная связь между гипотестостеронемией и сердечно-сосудистой смертностью, а также случаями инфаркта миокарда у мужчин отмечена и другими авторами.

Однако в популяционных проспективных исследованиях получены противоречивые данные в отношении взаимосвязи между уровнем общего тестостерона и сердечно-сосудистой смертностью. Так, в ряде исследований сообщается об отсутствии такой зависимости. В то же время показано, что снижение концентрации тестостерона ассоциируется с сердечно-сосудистыми событиями. Так, в исследовании EPIC-Norfolk с участием 11 606 мужчин в возрасте 40–79 лет изучено соотношение между уровнем тестостерона и смертностью от всех причин. Длительность наблюдения составила 6–10 лет. Установлено, что концентрация эндогенного тестостерона находится в обратной зависимости как от сердечно-сосудистой смертности, так и от других причин, а низкий уровень тестостерона может быть предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В шведском популяционном исследовании MrOS (Osteoporotic Fractures in Men), включившем 2416 мужчин в возрасте 69–81 года, изучалась связь уровня тестостерона с частотой сердечно-сосудистых событий. При среднем сроке наблюдения пять лет отмечено возникновение 485 случаев сердечно-сосудистых событий. Установлена обратная взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), с риском сердечно-сосудистых событий (тенденция изменения квартилей $p = 0,009$ и $p = 0,012$ соответственно). У мужчин с уровнем тестостерона в области верхнего квартиля (≥ 550 нг/дл) риск сердечно-сосудистых событий оказался ниже, чем у мужчин с уровнем тестостерона, соответствующим трем нижним квартилям (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,53 до 0,88). Обнаруженная взаимосвязь сохранялась после поправки на традиционные факторы риска и существенно не изменилась при исключении из анализа пациентов с ССЗ в исходных условиях (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,53 до 0,95). В моделях, включавших одновременно уровень тестостерона и ГСПС, критерием риска оказался именно уровень тестостерона. В исследовании Health in Men Study обнаружено, что низкие уровни общего и свободного тестостерона ассоциируются с увеличением риска инсульта.

Заместительная гормональная терапия – достаточно противоречивый метод лечения, поэтому в настоящее время в научных работах ему уделяют пристальное

внимание. История андрогенотерапии берет начало в 1889 г., когда английский врач и известный физиолог Чарльз Эдуард Броун-Секар, отметив у себя признаки мужского старения, ввел себе подкожно экстракт тестикул собаки, отметив при этом существенное улучшение своего состояния. Заместительная терапия андрогенами используется в клинической практике с первой половины прошлого века. Впервые тестостерон как вещество был синтезирован и выделен в 1935 г. практически одновременно тремя независимыми группами ученых в Голландии, Германии и Швейцарии, за что впоследствии Адольф Бутенандт и Леопольд Ружичка были удостоены Нобелевской премии. В 1940 г. Н.В. Thomas и R.T. Hill впервые успешно применили тестостерона пропионат для лечения андрогенной недостаточности у мужчин. Классическим показанием к применению ТЗТ остается врожденный гипогонадизм, однако в последнее время она приобретает все большую популярность для лечения синдрома PADAM (частичного андрогенного дефицита пожилых мужчин). Для описания последнего также используется термин «возрастной гипогонадизм», позволяющий не ограничиваться рамками пожилого возраста и указывающий на наличие этого состояния даже у сравнительно молодых мужчин.

Вопросы андрогензаместительной терапии, а именно показания, преимущества и риски, требуют дальнейшего изучения в связи с небольшим количеством имеющихся долгосрочных исследований, в которых использовались целевые значения биохимических показателей. Пациентам с низким уровнем тестостерона при отсутствии клинических симптомов вторичного гипогонадизма лечение не показано. В соответствии с недавно опубликованными руководящими принципами, ТЗТ рекомендуется мужчинам с клиническими симптомами гипогонадизма и низкими или пограничными уровнями общего или свободного тестостерона (< 350 нг/дл или < 65 пг/мл). Пациентам с пограничными значениями тестостерона (общий тестостерон 200–350 нг/мл, свободный тестостерон 40–65 пг/мл) и наличием соответствующих симптомов ТЗТ проводится не менее 3 мес с последующей повторной оценкой уровня тестостерона и клинического статуса. Увеличение дозировки препаратов рекомендуется пациентам в случае, если желаемые уровни тестостерона и клинического улучшения не достигнуты через 3 мес лечения.

Для того чтобы определить, на каком уровне нужно поддерживать циркулирующий тестостерон в процессе заместительной терапии с учетом ее эффективности и безопасности, у врачей недостаточно данных. На сегодняшний день рекомендуется поддерживать концентрацию тестостерона в крови на уровне, характерном для мужчин молодого возраста. Важно избегать уровней тестостерона, превышающих физиологические. При коррективке ТЗТ

Таблица 1. Препараты тестостерона, применяемые для заместительной терапии

Лекарственная форма	Дозировка	Преимущества	Недостатки
Препараты для внутримышечного введения			
Тестостерона ципионат	200–400 мг каждые 2–3 нед	Относительная дешевизна, длительный эффект	Резкие колебания уровня тестостерона, ощущаемые самим пациентом; беспокойство, болезненность в месте инъекции
Тестостерона энантат	300 мг каждые 3 нед	Относительная дешевизна, длительный эффект	Резкие колебания уровня тестостерона, ощущаемые самим пациентом; беспокойство, болезненность в месте инъекции
Смесь эфиров тестостерона	400 мг каждые 4 нед	Относительная дешевизна, длительный эффект	Резкие колебания уровня тестостерона, ощущаемые самим пациентом; беспокойство, болезненность в месте инъекции, кашель после инъекции
Тестостерона ундеканат	1000 мг начальная доза, 1000 мг 6 нед, затем 1000 мг каждые 12 нед	Длительного действия, не требуется частое введение	Не зарегистрирован в США, большой объем раствора препарата (4 мл), болезненность в месте инъекции
Имплантаты			
Тестостерон, пеллеты	Подкожная имплантация 10–15 пеллет каждые 3–6 мес	Удобны, высокий комплаенс	Смещение и выталкивание пеллет, образование кровоподтеков в местах имплантации и инфицирование
Трансдермальные формы			
Пластыри с тестостероном	5 мг ежедневно	Аппликация пластыря удобна, меньше повышает гемоглобин, чем инъекции эфиров, поддерживает физиологические концентрации в течение суток	Контактный дерматит, может потребоваться длительное нахождение пластыря на коже пациента ежедневно
	1,2–2,4 мг, на кожу мошонки	Удобная аппликация, наносится 1 раз в 2 дня	Контактный дерматит
Гель тестостерона	5–10 мг ежедневно наносится на кожу плеча	Хорошая эффективность, отсутствие кожных реакций, безболезненность	Возможность контакта геля с партнершей с развитием нежелательных побочных эффектов (гирсутизма и др.)
Буккальные системы			
Тестостерон, буккальная система	30 мг 2 раза в день	Удобен в применении	У 16% мужчин – побочные эффекты (гингивиты, местное раздражение)
Пероральные формы			
Тестостерона ундеканат	40–80 мг 2–3 раза в день с едой	Удобен в применении	Не зарегистрирован в США, эффективен только при минимальных и начальных проявлениях

ряд авторов рекомендуют мониторинг клинического ответа в сочетании с оценкой общего тестостерона.

К абсолютным противопоказаниям к ТЗТ относятся:

- подтвержденный рак грудной железы;
 - подтвержденный рак предстательной железы;
 - полицитемия (гематокрит $\geq 55\%$);
 - тяжелая обструкция мочевыводящих путей;
 - планируемое отцовство.
- К относительным противопоказаниям к ТЗТ относятся следующие:
- полицитемия (гематокрит $\geq 50\%$);
 - синдром ночного апноэ;
 - декомпенсированная сердечная недостаточность.

Общая характеристика препаратов тестостерона

В настоящее время общедоступные лекарственные формы тестостерона включают пероральные и внутримышечные препараты кратковременного и пролонгированного действия, имплантируемые медленно высвобождающиеся формы

длительного действия, а также трансдермальные (табл. 1). В то же время ни одна из указанных форм не способна воспроизвести циркадный ритм продукции тестостерона в тестикулах.

Основные ожидаемые эффекты терапии андрогенами приведены в таблице 2.

По данным метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований с участием 1083 мужчин среднего возраста с низким уровнем тестостерона, ТЗТ в физиологических дозах приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника, увеличению мышечной массы и силы, а также уменьшению объема висцеральной жировой ткани и общего ХС. При лечении тестостероном наибольший эффект отмечен у пациентов с наиболее низкими уровнями этого гормона в крови в исходных условиях. Серьезных побочных эффектов на фоне терапии не отмечено.

Продemonстрировано, что ТЗТ также приводила к увеличению концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Экспериментально установлено, что введение тестостерона приводит к

росту уровня ХС ЛПВП и ингибированию образования жирных полосок в аорте мышцей. При проведении клинических исследований по изучению влияния экзогенного тестостерона на липидный состав крови были получены весьма противоречивые результаты – от отсутствия изменений или уменьшения анти- и атерогенных липопротеинов до их увеличения. Вполне вероятно, что существенное значение имеет уровень тестостерона плазмы, достигнутый во время лечения. Так, в ходе исследований по применению андрогенов у эугонадных пациентов с достижением супрафизиологических концентраций (что имеет место у спортсменов, использующих анаболики, мужчин на фоне контрацепции высокими дозами тестостерона) было получено снижение уровня ХС ЛПВП. У мужчин с медикаментозным гипогонадизмом, вызванным введением агонистов гонадотропного рилизинг-гормона, отмечалось повышение ХС ЛПВП и липопротеина (а), то есть одновременно про- и антиатерогенный эффект. Введение на этом фоне препаратов тестостерона приводило к восстановлению уровня ХС ЛПВП. Таким образом, влияние тестостерона на показатели липидного обмена требует дальнейшего изучения.

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включившего 184 мужчин с метаболическим синдромом и гипогонадизмом, парентеральное введение тестостерона в течение 30 нед приводило к значительному снижению веса, индекса массы тела, окружности талии, уровня инсулина, а также провоспалительных маркеров (интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли и С-реактивного белка). Колебания липидного профиля были незначительными, а уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 не изменялись. Gruenewald и соавт. также показали, что лечение тестостероном приводило к улучшению минеральной плотности костной ткани, мышечной силы, либидо и эректильной функции, при этом у мужчин с ИБС наблюдалось улучшение клинического течения стенокардии и уменьшение ишемии миокарда.

ТЗТ и сердечно-сосудистая система

ТЗТ призвана не только восстановить и поддерживать физиологический уровень тестостерона, но и оказать позитивное влияние на течение ассоциированных с андрогендефицитом заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярных.

Изучение вазодилататорных эффектов тестостерона первоначально касалось изучения вклада классических геномных сигнальных путей (табл. 3). В дальнейшем было показано, что эффект хронического введения тестостерона опосредуется геномным механизмом, тогда как эффект острого введения – негеномным ингибиторным механизмом.

Следует отметить, что механизмы антиишемического эффекта тестостерона нельзя считать окончательно раскрытыми. Результаты различных исследований предполагают, что он изменяет сосудистый тонус как через эндотелийзависимый, так и эндотелийнезависимый механизм в различных сосудистых руслах. Эндотелийзависимые эффекты тестостерона опосредуются частично через выработку оксида азота, тогда как эндотелийнезависимые эффекты включают изменение проводимости одного или более типов каналов гладкомышечных клеток. Сообщается о прямом вазодилатирующем действии тестостерона посредством блокады калиевых и L-типа кальциевых каналов. Показано, что он действует как антагонист кальция. Установлено, что в физиологических концентрациях тестостерон селективно подавляет вход кальция в гладкомышечные клетки сосудов по каналам L-типа. Данные экспериментальных исследований на изолированных артериях животных установили вазодилататорный эффект тестостерона, не

зависящий от эндотелиальных факторов и участия андрогенных рецепторов (эффект не предотвращался предварительным введением блокатора андрогенных рецепторов флутамида). В то же время исследования проводились на небольшом материале, а эффект тестостерона прослеживался в течение короткого времени, что не позволяло объективно судить о полезности применения андрогенов в лечении больных стенокардией.

Сообщения о способности тестостерона повышать толерантность к физическим нагрузкам и уменьшать выраженность клинических проявлений ИБС у мужчин появились в первой половине прошлого века. Так, T. Walker и соавт. предоставили сведения об уменьшении выраженности симптомов заболевания и повышении толерантности к физической нагрузке под влиянием тестостерона. В первом рандомизированном двойном слепом исследовании сообщалось о положительных эффектах тестостерона на ишемию миокарда. В исследовании вошло 50 мужчин с подтвержденной стенокардией напряжения (при проведении двухступенчатой нагрузочной пробы развивалась депрессия сегмента ST). Через 8 нед лечения у пациентов, получавших тестостерона ципионат в виде еженедельных инъекций, отмечено 51% уменьшение суммарной депрессии сегмента ST на ЭКГ. Последующие исследования показали, что длительный прием высоких доз таблеток тестостерона и трансдермального тестостерона в физиологических дозах приводит к улучшению клинического течения стенокардии и уменьшению ишемии миокарда. Кроме того, однократный прием тестостерона также обеспечивает быстрое улучшение ишемии миокарда. Согласно исследованию G. Rosano и соавт. внутривенная инфузия тестостерона увеличивала время выполнения физической нагрузки до появления признаков ишемии миокарда. Это позволило предположить, что тестостерон может оказывать положительное влияние на сосудистый тонус коронарных артерий. Действительно, в исследовании S. Webb и соавт. отмечено, что внутрикоронарное введение тестостерона в физиологических концентрациях приводило к увеличению диаметра коронарных артерий и коронарного кровотока у мужчин с коронарной болезнью сердца, подтверждая прямую вазодилатацию коронарных артерий.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 46 мужчин со стабильной стенокардией напряжения были рандомизированы на лечение тестостероном в дозе 5 мг в виде трансдермальных пластырей или плацебо. Длительность исследования составила 12 нед. В качестве суррогатной точки оценивалось время до появления ишемии миокарда (смещения сегмента ST книзу от изолинии ≥ 1 мм) при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. Продemonстрировано статистически значимое увеличение времени до появления депрессии сегмента ST в группе мужчин со стенокардией, получавших низкие дозы тестостерона, что указывает на уменьшение ишемии, индуцированной нагрузкой. В ходе исследования не обнаружено существенных изменений PSA, показателей липидного обмена и гематокрита. В другом исследовании лечение тестостероном в течение 12 мес приводило к увеличению времени до появления ишемии (129 ± 48 с против 12 ± 18 , $p=0,02$) и гемоглобина ($0,4 \pm 0,6$ г/дл по сравнению с $-0,03 \pm 0,5$, $p=0,04$), а также снижению индекса массы тела ($-0,3$ кг/м² против $1,3 \pm 1$, $p=0,04$) и триглицеридов ($-0,36 \pm 0,4$ ммоль/л против $0,3 \pm 1,2$, $p=0,05$).

Продemonстрирована эффективность терапии тестостероном в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сердечной кахексией,

Продолжение на стр. 54.

Таблица 2. Позитивные эффекты применения андрогенов у пожилых мужчин

Костная ткань	Значительное увеличение плотности костной ткани после 12-месячного применения заместительной терапии
Жировая ткань	Уменьшение как подкожной, так и висцеральной жировой ткани
Мышечная ткань	Увеличение мышечной массы и силы
Сексуальная функция	Увеличение эректильной функции, либидо, объема эякулята
Общее состояние организма	Улучшение общего самочувствия, настроения, повышение трудоспособности, снижение тревожности
Инсулинорезистентность	Повышение чувствительности к инсулину
Фибринолиз	Повышение активности фибринолиза, снижение уровня фибриногена
Сердечно-сосудистая система	Улучшение коронарного кровотока, уменьшение депрессии сегмента ST у пациентов с ИБС
Липидный спектр	Снижение уровня атерогенных липидов

Таблица 3. Влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему и почки

Андроген	Клетки/ткани	Действие	Авторы, год
Тестостерон	Сердце	\uparrow β_1 -адренорецепторов, \uparrow андрогенных рецепторов, \uparrow $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, \uparrow кальциевых каналов L-типа	Golden и соавт. (2002)
Тестостерон	Культура ГМК	\uparrow активных форм O_2	Chignalia и соавт. (2012)
Тестостерон / дигидротестостерон	Эндотелиальные клетки человека, кровеносные сосуды	\uparrow ВСРК $^{1/2}$, \uparrow ФИ-3-К, \uparrow эндотелиальной синтазы NO (eNOS), \uparrow NO	Goglia et al. (2010), Miller, Mulvagh (2007)
Тестостерон	Плечевая артерия	\uparrow потокзависимой дилатации	Sader et al. (2001)
Тестостерон	Внутренняя грудная артерия человека	\uparrow активации K_{Ca}	Yildiz et al. (2005)
Тестостерон	Эпидидимис, грудная аорта и артерии брыжейки крысы	\uparrow ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Cheuk et al. (2000), Song et al. (2004)
Тестостерон	Грудная аорта крысы	\uparrow K_v -каналов	Zhou et al. (2008)
Тестостерон	Эндотелиальные клетки	\uparrow ЭПГ	Foresta et al. (2008)
Дигидротестостерон	Почки	\uparrow реабсорбции натрия и воды	Quan et al. (2004)
Дигидротестостерон	Мезангиальные клетки	\uparrow активных форм O_2	Reckelhoff et al. (2005)

ВСРК $^{1/2}$ – влеклеточная сигналируемая киназа (ERK) $^{1/2}$; ГМК – гладкомышечные клетки; K_{Ca} -каналы – кальцийзависимые калиевые каналы; ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K); K_v -каналы – потенциалзависимые калиевые каналы; ЦОГ – циклооксигеназа; ЭПГ – эндотелиальные прогениторные клетки; O_2 – кислород; NO – оксид азота.

Таблица 4. Потенциальные побочные эффекты ТЗТ

Эритроцитоз	Риск варьирует в широких пределах в зависимости от способа введения: 3-18% при трансдермальном до 44% при инъекционном. Необходим мониторинг
Клинически значимая задержка жидкости	Очень редко
Клинически значимая доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Очень редко
Рак предстательной железы	Связь с лечением тестостероном не доказана; уровень риска не известен. Необходим долгосрочный мониторинг
Гепатотоксичность	Только при лечении пероральными формами (сегодня используются редко)
Синдром ночного апноэ	Редко
Гинекомастия	Очень редко, обычно обратимая
Кожные реакции	Пластыри – очень часто (до 66%), гели – редко (5%), инъекционные формы – очень редко
Акне, жирная кожа	Редко
Атрофия яичек, бесплодие	Часто, особенно у молодых мужчин; как правило, обратимы после прекращения лечения

А.И. Беловол, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Экзогенный тестостерон у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Продолжение. Начало на стр. 50.

тяжелой терминальной стадией сердечной недостаточности с атрофией мышц с повышенным содержанием фактора некроза опухоли и низкими уровнями гормона роста и тестостерона. В исследовании G. Caminiti и соавт. вошло 70 пожилых мужчин с сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $31,8 \pm 7\%$ и низким уровнем тестостерона. Всем участникам была назначена стандартная терапия. Кроме того, половина участников получала дополнительно инъекции тестостерона пролонгированного действия в начале исследования, через 6 и 12 нед. Лечение тестостероном привело к улучшению переносимости физической нагрузки, мышечной силы, метаболизма глюкозы у мужчин с умеренно выраженной ХСН. В группе плацебо существенных изменений указанных показателей не отмечено. При этом

существенных изменений ФВ в обеих группах не выявлено.

В другом исследовании С. Malkin и соавт. 76 мужчин с ХСН и ФВ ЛЖ $32,5\%$ были рандомизированы на получение тестостерона в виде накожного пластыря суточного действия в дозе 5 мг или плацебо в течение 12 мес. В группе активного лечения показано улучшение функциональных возможностей по данным теста с 6-минутной ходьбой (дистанция увеличилась на 25 м (15% от исходного уровня; $p=0,006$)). И хотя динамика ФВ не наблюдалась, в группе лечения тестостероном выявлено уменьшение тяжести симптомов сердечной недостаточности – функциональный класс ХСН по NYHA уменьшился как минимум на единицу у 35% участников из группы тестостерона и лишь у 8% лиц, получавших плацебо ($p=0,01$). Сывороточный уровень тестостерона в группе активного лечения вырос на 40% и вернулся в границы физиологической нормы.

Кроме того, в недавно опубликованном исследовании с участием 36 пожилых женщин с ХСН и средней ФВ ЛЖ $32,9\%$, получающих максимальную медикаментозную терапию, дополнительное назначение тестостерона в виде трансдермальных пластырей привело к существенному улучшению переносимости нагрузки во время теста с 6-минутной ходьбой (в среднем на $36,4 \pm 11,9$ м). Следует отметить, что у женщин с более низким исходным уровнем тестостерона обнаружен более выраженный ответ, чем при нормальном его значении к моменту начала терапии ($125,2 \pm 60,3$ м против $68,8 \pm 53,1$ м). При этом существенных изменений ФВ ЛЖ не отмечено.

Побочные эффекты заместительной терапии андрогенами

Несмотря на отмеченные преимущества, следует подчеркнуть, что показанием к назначению заместительной терапии андрогенами является наличие специфических симптомов, связанных с гипогонадизмом у пожилых мужчин. В то же время у бессимптомных пациентов с низким уровнем тестостерона эффективность в целом и безопасность такого лечения остается недоказанной.

Нежелательные явления ТЗТ продемонстрированы в таблице 4.

ССЗ. За последнее десятилетие проведен ряд исследований по изучению кардиоваскулярной безопасности при лечении андрогенами. В большинстве из них отмечены или нейтральные, или положительные эффекты ТЗТ на сердечно-сосудистые факторы риска и сердечно-сосудистые события (в частности, стенокардию). В то же время имеются сообщения, что при проведении ТЗТ возможно развитие задержки жидкости с появлением отеков. Кроме того, в одном исследовании отмечено увеличение числа сердечно-сосудистых событий в популяции пожилых мужчин с хроническими заболеваниями и ограничениями подвижности. В это исследование вошло 209 мужчин в возрасте около 74 лет с низким уровнем тестостерона и хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и/или ожирение), а также ограничением передвижения, рандомизированных на получение плацебо или геля тестостерона ежедневно с целью увеличения мышечной массы и силы. Длительность исследования составила 6 мес. Исследование было прекращено досрочно в связи с увеличением в основной группе частоты сердечно-сосудистых событий (23 – в группе тестостерона против пяти – в группе плацебо), в частности инфаркта миокарда (три случая, один – с летальным исходом), аритмии и артериальной гипертензии. В то же время к моменту завершения исследования в группе пациентов, получающих тестостерон, отмечалось существенное улучшение мышечной силы, особенно в нижних конечностях. Так, наблюдалось увеличение силы при таких упражнениях, как жим ногами и жим лежа и при подъеме по лестнице, и, таким образом, снижение риска повторных падений в пожилом возрасте. Протокол исследования был подвергнут критике, поскольку в группе активного лечения у пациентов была более тяжелая ИБС. Кроме того, проводилось быстрое увеличение дозировки тестостерона до 150 мг/сут, что превышало рекомендуемые производителем дозы, а также были вопросы в отношении валидности зарегистрированных сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что в других исследованиях по применению тестостерона в рекомендуемых режимах дозирования подобные результаты не зарегистрированы.

В то же время метаанализ, включивший 19 рандомизированных клинических исследований с участием 1084 пожилых мужчин, по оценке риска неблагоприятных событий, связанных с терапией

тестостероном у пожилых мужчин, не показал увеличения сердечно-сосудистого риска. Кроме того, на фоне ТЗТ отмечено меньшее количество инфарктов миокарда (7,4 против 8,3 в группе плацебо на 1000 пациенто-лет) и существенное снижение частоты коронарных вмешательств (3,7 против 13,9 на 1000 пациенто-лет). В то же время в 6% случаев наблюдалось увеличение гематокрита (>50%) без каких-либо значительных последствий.

Рак предстательной железы. Huggins и Hodges показали гормональную зависимость рака предстательной железы, прошло уже более 50 лет, и гормонотерапия остается ведущим методом лечения распространенных форм этой опухоли. В то же время одной из главных проблем терапии тестостероном является возможность способствовать развитию заболеваний простаты, особенно рака предстательной железы. И хотя длительные широкомасштабные плацебо-контролируемые исследования по ТЗТ не проводились, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют заключить, что точка зрения о существенном повышении риска развития рака предстательной железы или опухолевого прогрессирования при ТЗТ не находит однозначного подтверждения. В клинических исследованиях выявляется низкая частота рака предстательной железы при применении ТЗТ, и даже в популяции с высоким риском развития заболевания не отмечается значительного увеличения частоты или прогрессирования этой патологии. Так, в ретроспективном пятилетнем исследовании, включившем 81 мужчину (средний возраст 56,8 года), получавших заместительную терапию, только у четырех человек (4,9%) развился рак простаты, что существенно меньше, чем в общей популяции США, где вероятность рака предстательной железы составляет 16,7%. Сообщается о безопасности лечения андрогенами у мужчин с эректильной дисфункцией после брахитерапии или радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы. В небольшом исследовании, включившем 15 мужчин с гипогонадизмом и раком предстательной железы, резистентным к кастрации, и отсутствием или небольшим числом метастазов, показано, что клинические проявления прогрессирования были лишь у одного пациента. В другом исследовании с участием 13 мужчин с подтвержденным раком простаты не отмечена прогрессия или метастазирование заболевания на фоне ТЗТ.

Несмотря на такие результаты, мужчинам с синдромом возрастного дефицита андрогенов следует проводить скрининговые программы для диагностики рака предстательной железы, а в случае назначения ТЗТ – осуществлять динамическое наблюдение (табл. 5).

Заключение

В настоящее время отмечается значительный рост назначения заместительной терапии андрогенами при возрастном андрогенном дефиците. Взаимосвязь между дефицитом тестостерона и кардиоваскулярной патологией и потенциал ТЗТ в улучшении ряда факторов риска ССЗ продемонстрированы на рисунке. Показано, что устранение дефицита тестостерона оказывает позитивное влияние на заболеваемость и смертность. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку соотношения «польза/риск» долговременной терапии андрогенодефицита. Важно подчеркнуть, что лечение андрогенами должно проводиться параллельно с коррекцией образа жизни, физической активности, веса, что способствует улучшению состояния здоровья мужчин и клинических проявлений дефицита тестостерона.

Объект наблюдения	Определение	Интервал в течение первого года терапии*	Интервал в последующие годы**	Критический признак (необходимое действие)
Вязкость крови	Гематокрит	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	52% (снижение дозы)
Предстательная железа	Размер (трансректальное УЗИ)	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	Симптомы обструкции (снижение дозы и другая терапия)
	Пальпация	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	Патологические находки (отмена/биопсия)
	PSA	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	4 нг/мл или скорость увеличения PSA > 0,4 нг/мл/год после первого года терапии и абсолютное значение PSA > 1 нг/мл (отмена/биопсия)
Волосы	Наблюдение	Каждые 6 мес	Ежегодно	Нежелательное облысение (снижение дозы или замена препарата)
Сон	Сон или мониторинг сна	Каждые 6 мес	Ежегодно	Синдром ночного апноэ (снижение дозы и адекватная терапия)
Кожные покровы	Наблюдение	Каждые 3 мес	Ежегодно	Акне/раздражение (снижение дозы или замена препарата)
Показатели липидного обмена	Общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды	Каждые 6 мес	Ежегодно	При отсутствии положительных эффектов терапии следует рассмотреть возможность увеличения дозы и определение полиморфизма гена рецепторов андрогенов CAG
Костная система	Денситометрия	После первого года терапии	Каждые 2 года	
Сексуальная функция	Опрос	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	
Настроение	Опрос	Каждые 3 мес	1-2 раза в год	

* У мужчин моложе 40 лет мониторинг может проводиться через 3 и 9 мес от начала терапии.
** Только в случае констатации нормы, во всех других случаях после изменения дозы наблюдение проводится по схеме первого года терапии.

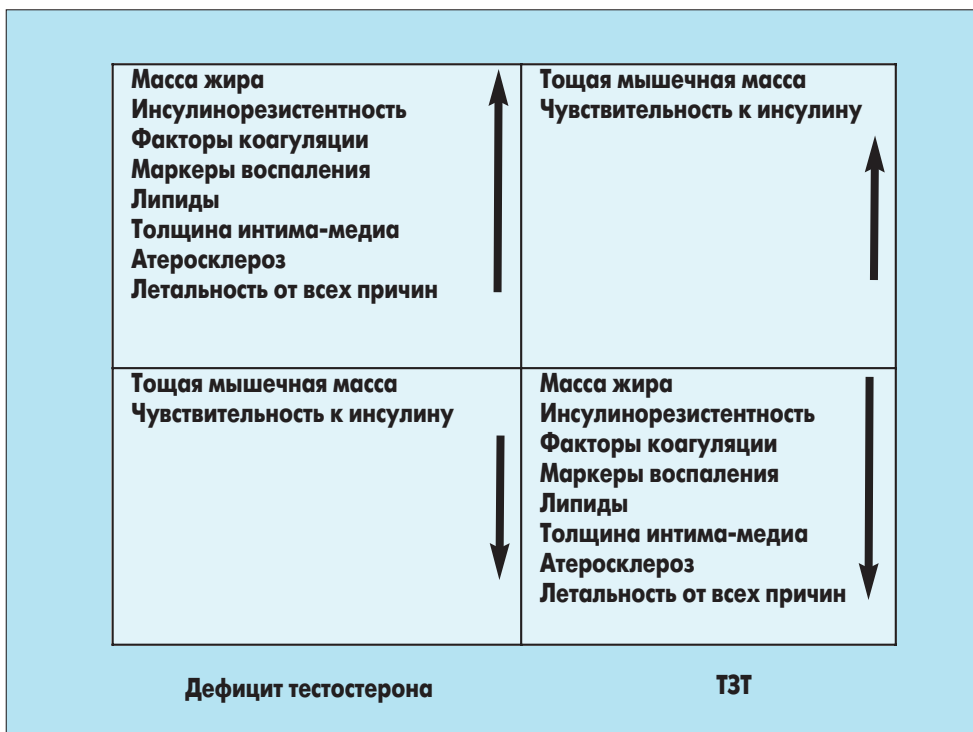


Рис. Влияние дефицита тестостерона и ТЗТ на маркеры кардиоваскулярного риска