



¹ ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики "Плюс"», Ярославль

² ГБОУ ВПО РУДН, кафедра эндокринологии ФПК МР

³ ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия

К.м.н., проф. И.А. ТЮЗИКОВ¹, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО²,
к.м.н., проф. Л.О. ВОРСЛОВ², Е.А. ГРЕКОВ³

По данным статистики, частота мужского фактора в семейном бесплодии в настоящее время достигла угрожающего показателя в 50%, при этом не менее чем у 20–40% бесплодных мужчин этиология бесплодия остается неизвестной (идиопатическое мужское бесплодие). Эмпирическая медикаментозная терапия идиопатического бесплодия у мужчин характеризуется крайне низкой эффективностью, поэтому перед клиницистами стоит ключевая задача – максимально использовать фармакологический потенциал ограниченного числа препаратов, обладающих доказанным в отношении фертильности эффектом. Согласно данным международных клинических исследований, одним из наиболее перспективных и эффективных средств коррекции патоспермии при идиопатическом мужском бесплодии в настоящее время является комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина. В статье рассмотрены новые подходы к клиническому применению данного препарата, основанные на авторской концепции гормонально-метаболической гетерогенности пациентов с идиопатическими нарушениями сперматогенеза. Концепция подразумевает изменение традиционных подходов к диагностике и терапии любых нарушений сперматогенеза.

Введение

В России XXI века гендерные демографические процессы применительно к мужской части популяции характеризуются двумя основными взаимообусловленными демографическими негативными тенденциями: высоким

показателем бесплодия в браке у сравнительно молодых семейных пар, а также низкой продолжительностью и качеством жизни российских мужчин старшего возраста по сравнению с женщинами [1, 2]. Такая ситуация угрожает российской популяции в целом,

которая, по прогнозам, к 2025 г. не будет превышать 107 млн чел. [1, 2]. В 2010-х гг. в структуре российского населения мужчин было в среднем меньше на 16,2%, чем женщин, эта тенденция наблюдается практически во всех субъектах Российской Федерации [1, 2]. Демография государства считается проблемной, если уровень семейного бесплодия в стране превышает 15% [2]. Коэффициент рождаемости в России до 2030 г., согласно официальной статистике, ожидается на уровне 1,4 [2]. При этом известно, что воспроизводство населения наблюдается при коэффициенте не менее 2,1, а для прироста населения необходим коэффициент не менее 3,0 [1, 2]. В настоящее время увеличивается число пар, которые начинают заниматься вопросами репродукции поздно, после 30–40 лет – в возрасте возможного начала возрастного андрогенного дефицита у мужчин, тесно связанного с развитием у них метаболических нарушений (ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии). Кроме того, в течение последних 20 лет



в мировой популяции мужчин вообще прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом. Одной из ведущих причин андрогенного дефицита называется ожирение (Массачусетское исследование старения мужчин – Massachusetts Male Aging Study, MMAS, 2006) [3].

Мужское бесплодие: кто виноват и что делать?

Мужское бесплодие – это неспособность мужчины зачать ребенка в связи с имеющимися у него нарушениями сперматогенеза, вызванными различными причинами, с любой здоровой партнершей. Частота изолированного мужского фактора или мужского фактора в сочетании с нарушениями репродукции у женщины составляет сегодня, по общим оценкам, не менее 50% [4, 5]. Рассмотрение причин нарушения мужской фертильности может занять много времени, поэтому для краткости изложения материала ограничимся новыми данными Европейского общества урологов (2012), согласно которым современная этиологическая структура мужского бесплодия выглядит следующим образом [6]:

- идиопатическое бесплодие – 31–44%;
- варикоцеле – 15,6%;
- гипогонадизм – 8,9%;
- урогенитальные инфекции – 8,0%;
- крипторхизм – 7,8%;
- нарушения эякуляции и сексуальные дисфункции – 5,9%;
- иммунные факторы – 4,5%;
- системные заболевания – 3,1%;
- обструкция семявыносящих путей – 1,7%;
- другие аномалии – 5,5%.

Таким образом, сегодня мы не вправе говорить о том, что можем полноценно диагностировать, а также правильно и эффективно лечить мужское бесплодие. Это обусловлено тем, что у большинства пациентов с нарушениями сперматогенеза (в Европе – у 30–40%, а в России – до 60–70% бесплодных мужчин) мы не можем

выявить истинные причины этих нарушений. Такое бесплодие получило название неуточненное, или идиопатическое [6].

Место комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин) в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия

Комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин) в течение последних лет рассматривается как один из наиболее перспективных из фармакологической группы препаратов для коррекции нарушений сперматогенеза. Он может применяться как в виде монотерапии, так и как компонент комплексной терапии, в том числе у мужчин с идиопатическим бесплодием [7–15].

L-карнитин – аминокислота, которая участвует в метаболизме жирных кислот в цикле Кребса (уникальный переносчик длинноцепочечных жирных кислот из клеточного цитозоля через мембрану митохондрий), благодаря чему происходит обеспечение организма энергией. Таким образом, от поступления в организм L-карнитина и его производных (ацетил-L-карнитин) зависит энергетический обмен, который во многом определяет качество эякулята: процесс сперматогенеза, созревание, подвижность и «долгожительство» сперматозоидов [7–10]. Это подтверждено многочисленными клиническими исследованиями: L-карнитин достоверно увеличивает подвижность сперматозоидов, их концентрацию, количество спермы [7–16]. Кроме того, по данным ряда исследователей, L-карнитин защищает сперматозоиды от окислительного повреждения (предупреждение окислительного стресса эндоплазматического ретикулума за счет снижения концентрации свободных жирных кислот и избыточного клеточного ацетил-коэнзима А (первичная антиоксидантная защита сперматозоидов) [10, 11, 14, 15].

Хотелось бы остановиться на некоторых аспектах практичес-

кой фармакотерапии нарушений сперматогенеза комплексом L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактином). Дело в том, что его применение в урологической практике, по нашему мнению, неоправданно ассоциируется только с локальным (тестикулярным) метаболическим эффектом комплекса (улучшением сперматогенеза у мужчин), который можно оценить в рутинной практике с помощью динамического сперматологического мониторинга [14–16]. Идиопатическое, с точки зрения уролога, бесплодие у мужчины вовсе не означает отсутствие у него явных или скрытых гормонально-метаболических причин нарушения репродуктивной функции, роль которых явно недооценивается. К этим причинам относятся все случаи «необъяснимой» патоспермии у молодых мужчин с ожирением, сахарным диабетом и другими компонентами метаболического синдрома, которые могут индуцировать системный и локальный (спермальный) окислительный стресс [17–31] (рис. 1). Согласно имеющимся клиническим данным, эффективность монотерапии Спермактином при идиопатической астенозооспермии, оцененной по динамике сперматологических показателей, составляет 35–45% [7–16, 32–37]. Однако нарушения репродукции – это «зеркальное отражение» нарушений системного гормонально-метаболического гомеостаза, поэтому мы считаем, что при лечении бесплодия у мужчин с гормонально-метаболическими нарушениями следует также более активно использовать системные метаболические эффекты L-карнитина и ацетил-L-карнитина, направленные на максимальную коррекцию или полную ликвидацию данных системных метаболических нарушений, приведших к репродуктивным нарушениям, хотя доказать такую связь нередко бывает достаточно сложно [32–37]. Системные (претестикулярные) метаболические эффекты L-карнитина сводятся к следующим [32–37]:

Урология



- снижение инсулинорезистентности за счет утилизации свободных жирных кислот (стабилизация (снижение) массы тела за счет уменьшения жировых отложений (анаболический эффект));
- мощный системный антиоксидантный и дезинтоксикационный эффект, в том числе при почечной и печеночной недостаточности;
- мощное репаративное действие в отношении миокарда, почек, костной ткани;
- антиостеопоротический эффект;
- мощный антистрессовый эффект;
- протекторный эффект в отношении центральной и периферической нервной системы (нейропротекция);
- системный вазопротекторный эффект – улучшение эндотелиальной функции.

Такой оптимизированный подход к клиническому применению уже известного препарата не просто позволит улучшить фертильность мужчины для достижения зачатия в паре (тестикулярный эффект), но и будет способствовать устранению метаболических нарушений при одновременном назначении со Спермактином по показаниям других препаратов метаболической терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, нейротропов, корректоров инсулинорезистентности и т.д.) (претестикулярный эффект).

На основании собственного опыта лечения пациентов с идиопатическим мужским бесплодием препаратами L-карнитина можем представить свой вариант решения этой важной проблемы, предложив оптимизированный алгоритм клинического применения L-кар-

нитина при мужском бесплодии (рис. 2) [17–19, 28–31, 38]. Согласно разработанному нами алгоритму, при выявлении у пациента четких «урологических» причин бесплодия их коррекция должна быть направлена на ликвидацию потенциальных факторов риска. При лечении хронических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы мы считаем целесообразным назначение Спермактина на весь период терапии, так как это нивелирует уже имеющийся в связи с инфекцией спермальный окислительный стресс, а также предотвращает дополнительные повреждения сперматозоидов, связанные с непосредственными негативными эффектами антибиотиков в отношении сперматогенного эпителия и токсикоспермией вследствие распада бактериальных клеток (эндотоксины) на их фоне. В послеоперационном



Рис. 1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома в патогенезе идиопатического мужского бесплодия*

* Адаптировано по [20–31].

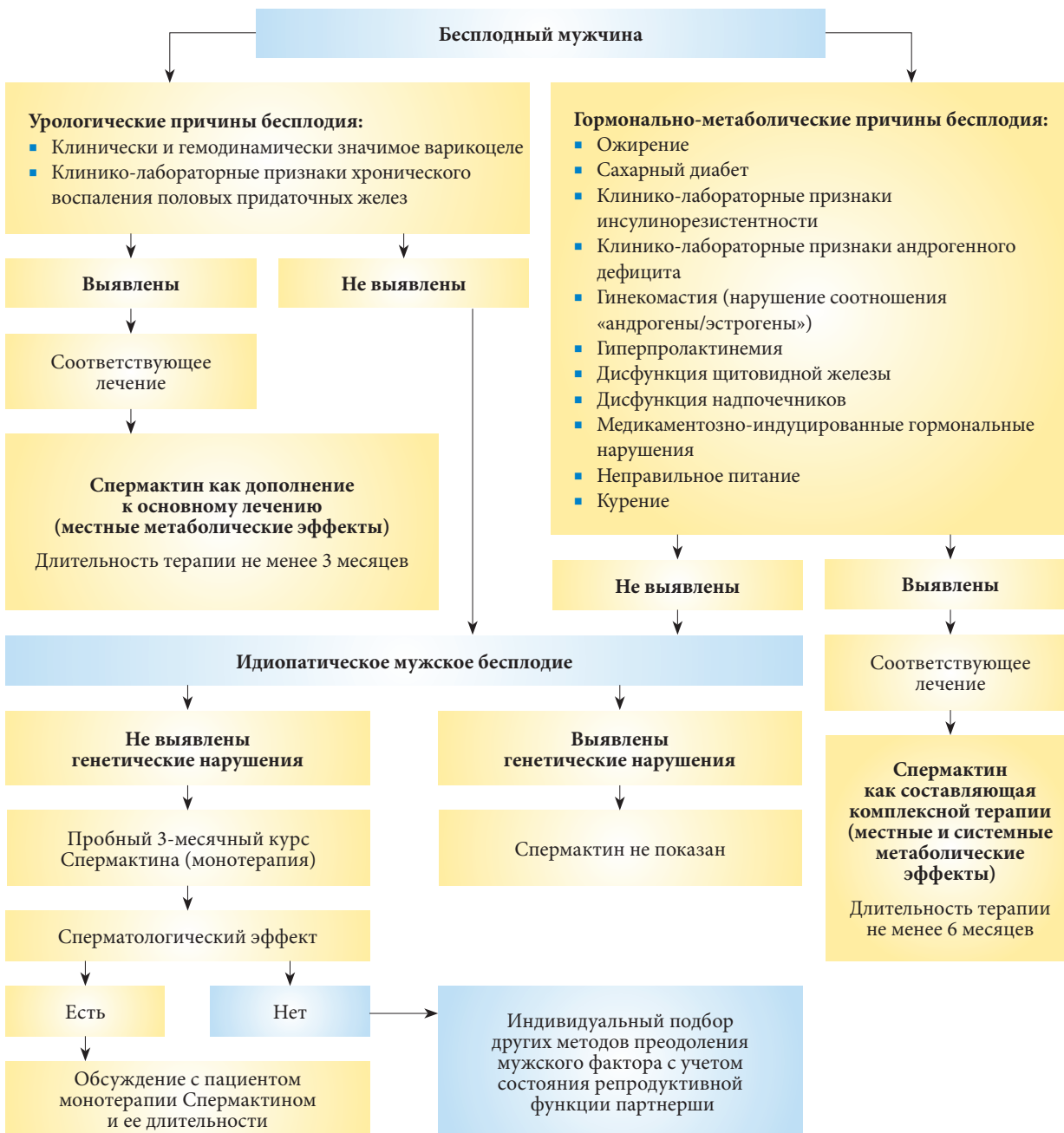


Рис. 2. Оптимизированный алгоритм клинического применения L-карнитина при мужском бесплодии*

* Адаптировано по [17–19, 28–31, 38].

периоде варикоцелеэктомии назначение Спермактина на 3–6 месяцев также способствует более полному и более быстрому восстановлению функций сперматозоидов, если нарушения были связаны с негативным влиянием варикоцеле. В данном случае назначение Спермактина целесообразно ввиду его

тестикулярных (местных) метаболических эффектов. Если у пациента с патоспермией значимые урологические причины не выявлены, следует определить, есть ли у него гормонально-метаболические нарушения. Лучше всего, если эти оба этапа обследования будут осуществляться

параллельно. Любое выявленное нарушение метаболического или эндокринного статуса позволяет рассматривать на первичном этапе бесплодие как гормонально-метаболическое, а значит, подлежащее коррекции соответствующими препаратами. Оправдано назначение комплекса L-карнитина и аце-



тил-L-карнитина (Спермактин) с первого дня фармакокоррекции нарушений метаболического и гормонального гомеостаза и на весь период лечения, необходимый для нормализации того или иного системного нарушения метаболизма (не менее 6 месяцев, в ряде случаев – до 1 года). В данном случае мы используем и местные (тестикулярные), и системные (претестикулярные) эффекты Спермактина. Таким образом, если бесплодие вызвано и урологическими, и метаболическими факторами, помимо коррекции урологических факторов показана коррекция метаболического синдрома путем назначения Спермактина.

Наиболее сложен вопрос о целесообразности и длительности терапии в том случае, если ни урологические, ни гормонально-метаболические причины патоспермии не выявлены, то есть речь идет об идиопатическом бесплодии. Наиболее частыми причинами этого вида бесплодия являются окислительный стресс сперматозоидов неясного генеза или генетические нарушения. Очевидно, таким пациентам следует провести предварительные генетические исследования (микроделеции Y-хромосомы, AZF-фактор (Azoospermia Factor – фактор азооспермии), ген муковисцидоза), так как генетические нарушения сперматозоидов коррекции не подлежат (генетическое бесплодие) и лечение корригируемых причин инфертильности пока не в состоянии помочь этим пациентам.

В отсутствие генетических причин патоспермии речь идет, очевидно, об истинном идиопатическом бесплодии, и тогда в качестве фармакологического теста можно использовать полноценный 3-месячный курс применения Спермактина. Улучшение показателей спермограммы можно рассматривать как признак индивидуальной чувствительности к препарату, и лечение должно быть продолжено либо до нормализации показателей спермограммы и зачатия, либо до тех показателей, которых

достаточно для участия мужчины в качестве донора спермы в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Отсутствие убедительного улучшения качества эякулята в течение 3 месяцев может быть показанием для прекращения этого вида терапии и подбора других индивидуальных способов преодоления мужского фактора семейного бесплодия с учетом состояния репродуктивной функции партнерши.

Заключение

Фармакотерапия идиопатического мужского бесплодия в настоящее время остается недостаточно эффективным методом преодоления мужского фактора в семейном бесплодии. Однако в клинической практике доступны препараты, которые обладают фармакологическими характеристиками, позволяющими надеяться на улучшение показателей фертильности в течение периода, необходимого для зачатия. К ним относится, в частности, комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин).

Эффективность Спермактина с точки зрения улучшения сперматологических показателей достигает 35–45%, однако она может быть выше при условии оптимизации фармакотерапии. Дело в том, что в составе комплексной терапии комплекс часто назначается хаотично, короткими курсами, а в виде монотерапии – рекомендуется пациентам, у которых заранее предсказуема неэффективность такого лечения. Следует также отметить, что при использовании комплексов, содержащих L-карнитин, очень важно правильно подобрать дозировку. Минимальная суточная дозировка L-карнитина или ацетил-L-карнитина должна быть от 1000 до 4000 мг в сутки, в зависимости от массы тела пациента. Причиной многих случаев идиопатического мужского бесплодия может быть окислительный стресс сперматозоидов, приводящий к нарушению фертильных свойств эякулята. Спермальный окислительный стресс связан

с системными гормонально-метаболическими нарушениями, которые в рутинной урологической практике не выявляются и редко корректируются (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, андрогенный дефицит), что способствует поддержанию триггера гиперокисления и снижению тестикулярных эффектов Спермактина. Для оптимизации терапии L-карнитином и повышении ее эффективности необходимо нейтрализовать системные факторы окислительного стресса путем проведения гормонально-метаболического скрининга всех пациентов, у которых урологические причины патоспермии не выявлены. После этого следует провести фармакологическую коррекцию гормонально-метаболических причин бесплодия, в рамках которой следует также использовать позитивные системные метаболические эффекты Спермактина.

Дифференцированный и индивидуальный подход необходим и к пациентам с идиопатическим бесплодием, так как эта категория мужчин представляется достаточно неоднородной с точки зрения гормонально-метаболического статуса. Среди них есть как абсолютно здоровые во всех других аспектах здоровья мужчины, так и больные с тяжелым ожирением и недиагностированным сахарным диабетом, которые даже не знают об этом и долгие годы получают необоснованную эмпирическую терапию не прошедшими соответствующие клинические испытания комплексами и препаратами, что затягивает период инфертильности. Следовательно, сегодня даже эмпирическая терапия идиопатического бесплодия у мужчин не может оставаться бессистемной. Это необходимо, чтобы не компрометировать эффективные средства для лечения мужского бесплодия и не формировать психологический комплекс неполноценности у мужчины, а наоборот, подарить ему возможность увидеть счастливые глаза матери его детей и услышать: «Ты – лучший папа на свете!»