

Золотой стандарт в терапии возрастного андрогенного дефицита

А.М. МКРТУМЯН,
А.Н. ОРАНСКАЯ,
Н.В. ПЕТРОВА
МГМСУ

В связи с увеличением средней продолжительности жизни численность пожилых людей на планете постоянно растет.

По некоторым данным, среди пожилых людей – более 600 млн мужчин старше 60 лет.

В развитых странах человек проводит в пожилом возрасте около 1/3 жизни. В связи с этим повышение качества жизни и продление сексуальной и творческой активности являются актуальными вопросами медицины XXI века.

Проблема «старения» общества диктует необходимость продления активной жизни человека, что позволит снизить все возрастающие затраты на содержание и лечение нетрудоспособных пожилых людей. Причем речь идет не столько о продлении жизни в целом, сколько о повышении ее качества. Угасание жизненных функций мужчины обусловлено снижением уровня мужского полового гормона – тестостерона. Его синтез клетками Лейдига в яичках начинается еще

в эмбриональный период, достигая к 30 годам 6 мг в сутки. 90-95% тестостерона в организме производят яички, 5% – надпочечники. Мужчина начинает стареть гораздо раньше женщины. Начиная с 30-35 летнего возраста уровень тестостерона в крови мужчины ежегодно снижается на 1-3%. К 40-49 годам около 8% мужчин имеют недостаточность тестостерона. По данным исследований, андрогенным дефицитом страдают около 30% мужчин в возрасте от 60 лет и 80% мужчин старше 80 лет. В развитых регионах мира доля населения в возрасте 60 лет и старше в настоящее время составляет примерно 20%, а к 2050 году она будет составлять 33%.

Андрогенный дефицит – синдромокомплекс, обусловленный относительным или абсолютным недостатком либо количества, либо действия свободного тестостерона, проявляющийся нарушением репродуктивной и копулятивной функций, липидного и углеводного обмена, костного метаболизма, а также психосома-

тического и социального поведения.

J. Coleman (2004) пишет: «Уровень синтеза тестостерона снижается, голова лысеет, сексуальность уменьшается, постоянное напряжение не прекращается; дети уходят, карьерные горизонты все сужаются, друзья переживают первые сердечные приступы, возможности не используются, женщины не ложатся в постель, потенциал не раскрывается полностью, а будущее находится в постоянной конфронтации с нравственными принципами».

Ниже приведена краткая характеристика нарушений основных систем органов при андрогенодефиците. Выраженность соответствующих симптомов очень индивидуальна, что приводит к резкому полиморфизму андрогенодефицита. Так, мочеполовые расстройства проявляются эректильной дисфункцией, дисоргазмией, снижением фертильности эякулята, поллакиурией (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы). Вегето-сосудистые расстройства манифестируют внезапной гиперемией лица, шеи, верхней части туловища, которые сопровождаются чувством жара («приливы») и колебаниями уровня артериального давления, а в ряде случаев к ним присоединяются кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха. Психоземональные расстройства, наблюдающиеся у больных с андрогенодефицитом, встречаются в форме снижения

Небидо отличается стабильностью концентрации в течение 6-12 недель после однократного введения, ультрапролонгированностью действия, удобством в применении. После введения тестостерона ундеканат постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на тестостерон и ундеканат. Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с исходным, отмечается уже на следующий день и достигает физиологических значений через три дня после первой инъекции.

либидо, повышенной раздражительности, быстрой утомляемости, ослабления памяти и внимания, бессонницей и депрессивными состояниями. Соматические расстройства отмечаются в форме уменьшения количества мышечной массы и силы, снижения плотности костной ткани, гинекомастии, появления или нарастания выраженности висцерального ожирения, уменьшения количества андрогенозависимых волос, истончения и атрофии кожи. Наиболее значимые лабораторные изменения при андрогенодефиците включают снижение уровня общего и биодоступного тестостерона, повышение уровней эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, анемии различной степени выраженности, повышение уровня липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности.

Чтобы поставить или предположить диагноз андрогенного дефицита, приведенных жалоб может быть недостаточно. В лабораторной диагностике дефицита андрогенов основное значение имеет определение уровня тестостерона. Диагноз возрастного гипогонадизма устанавливается при снижении уровня общего тестостерона ниже 11 нмоль/л или снижении уровня свободного тестостерона ниже 0,255 нмоль/л. Кроме того, в диагностике возрастного гипогонадизма имеют значение такие показатели, как глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Часто при наличии возрастного андрогенодефицита, особенно в сочетании с избыточной массой тела, которая сама по себе является следствием сниженного уровня тестостерона, наблюдаются повышение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, снижение уровня ЛПВП, НТГ/сахарный диабет, анемия, снижение костной плотности по результатам денситометрии.

Весь комплекс нарушений, сопровождающих андрогенодефицит, раскрывается перед исследо-

вателями только в последние годы. Так, эффект кастрации на снижение либидо, эректильной функции известен с доисторических времен. Открытие влияния экстрактов из яичек на мышечный тонус было предположено в конце XIX века после опыта Броун-Секара. Первые опыты по омолаживающему действию гетерологичных трансплантатов яичек относят к 20-м гг. XX в. Однако патофизиологические механизмы, лежащие в основе молекулярного и клеточного действия андрогенов, до сих пор изучены недостаточно полно. Так, только в 1998 году было показано, что тестостерон ингибирует липопротеинлипазу, регулирующую захват адипоцитами триглицеридов, ингибирующую захват жирных кислот в висцеральной и подкожной жировой ткани, стимулирующую липолиз в абдоминальной жировой ткани. В ряде исследований было выявлено значительное снижение уровня лептина у пациентов, страдающих гипогонадизмом при коррекции уровня тестостерона.

Лечение возрастного андрогенного дефицита заключается в нормализации уровня тестостерона. Существует два подхода к лечению возрастного андрогенного дефицита.

1. Заместительная терапия экзогенно вводимыми андрогенами в виде внутримышечных инъекций, трансдермальных гелей, кремов и пластырей, а также пероральных препаратов.

2. Стимуляция синтеза эндогенных андрогенов тестостеролами.

Стимулирующая терапия должна быть методом выбора у пациентов, планирующих иметь детей, поскольку экзогенные препараты, особенно инъекционные формы, оказывают негативное действие на сперматогенез.

Однако сегодня для лечения этого патологического состояния не используют ни бутерброды с сырыми яичками барана, ни пересаженные яички макаки-резус. Единственной формой коррекции андрогенного дефицита является

гормональная заместительная терапия препаратами тестостерона. Впервые заместительную терапию тестостероном для лечения андрогенной недостаточности у мужчин применили в 1940 году. В связи с его высокой скоростью метаболизации при парентеральном введении большинство используемых в

Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции Небидо способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды.

клинической практике препаратов тестостерона представлены его эфирами – тестостероном ундеканатом, тестостероном пропионатом, тестостероном энантатом и рядом других. Использование таких форм тестостерона позволяет существенно улучшить его фармакодинамику, уменьшить скорость его полувыведения из крови. С точки зрения патофизиологии основной задачей любой заместительной терапии, в том числе и терапии андрогенодефицита, является подбор такой дозировки и схемы введения препаратов тестостерона, которая позволит поддерживать или восстановить суточный ритм секреции гормона. Ключевые требования к современной коррекции андрогенного дефицита у мужчин включают:

- множественность физиологического воздействия (как на нарушения сексуальных функций, так и метаболических нарушений);
- стабильность воздействия, отражающая постоянство сыровоточной концентрации препарата после его применения, желатель-

но имитирующая физиологические ритмы секреции тестостерона;

- безопасность при длительном использовании в отношении новообразований предстательной железы;

- легкость подбора и коррекции дозы, возможность быстрого лабораторного контроля;

- простота применения, учитывающая особенности мужской психологии – нежелания лечиться, которое отягощается дополнительными психологическими комплексами при андрогенных нарушениях у лиц среднего и старшего возраста.

В результате грамотно подобранной фармакотерапии препараты тестостерона эффективно снижают проявления гипогонадизма и предотвращают соответствующие психологические, сексологические, андрологические и метаболические осложнения – такие, как эректильная дисфункция, снижение либидо, уменьшение мышечной массы и силы, повышенная утомляемость, депрессивные состояния, остеопороз. В первую очередь на адекватную дозировку реагируют пациенты, имеющие четкие признаки гипогонадизма. Первыми, наиболее ранними признаками эффективно подобранной терапии являются восстановление либидо и нормализация сальности кожных покровов. Медленнее всего реагируют мышечная, жировая и костная ткань. В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения андрогенотерапии, включающий в себя

пероральные формы, масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают своими преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения. При андрогенном дефиците, который сопровождается повышением уровня ЛГ, лучше использовать пролонгированные препараты тестостерона Сустанон-250 и Омнадрен-250 (вводят 1 раз в 3-4 недели). Они являются смесью четырех эфиров тестостерона – тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, у которых разная фармакокинетика, в связи с чем они имеют существенный недостаток – колебания концентрации тестостерона в крови от супра- до субфизиологических. Супрафизиологические подъемы в крови тестостерона ведут к повышению гематокрита, и необходим регулярный контроль за состоянием крови. Во всем мире признанным препаратом выбора для проведения длительной заместительной гормональной терапии гипогонадизма любого генеза и в том числе возрастного андрогенного дефицита является тестостерона ундеканат (Небидо®) в виде масляного раствора.

Небидо – масляный раствор тестостерона ундеканата 1000 мг в 4 мл касторового масла. Препарат для парентерального введения (рекомендуется глубокое, медленное введение препарата

в ягодичную мышцу), постепенно высвобождается из депо и расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7-10 дней. Период полувыведения препарата – 34 дня. Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции Небидо способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды. Очень важно отметить, что уровень тестостерона оставался в пределах нормы и не имел супрафизиологических пиков. При исследовании уровня гонадотропных гормонов выявлено постепенное и стабильное снижение ЛГ и ФСГ при длительном использовании препарата Небидо. Оценивая влияние препарата на липидный обмен выявлено снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Может отмечаться умеренное повышение концентрации сывороточного гемоглобина в пределах физиологических значений. Клинические проявления действия Небидо субъективно выражаются в улучшении общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительном использовании терапии также отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани. Важно отметить, что это один из редких препаратов заместительной терапии андрогенами, который при длительном применении не оказывает патологического воздействия на со-

Небидо – масляный раствор тестостерона ундеканата 1000 мг в 4 мл касторового масла. Препарат для парентерального введения (рекомендуется глубокое, медленное введение препарата в ягодичную мышцу), постепенно высвобождается из депо и расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7-10 дней. Период полувыведения препарата – 34 дня.



НЕБИДО®

тестостерон ундеканоат

Живи в полную силу

Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона

4 инъекции в год*
* раз в 10-14 недель



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата)

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10 – 14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья: **8-800-200-10-15**

Дополнительная информация на **www.mensland.ru**

www.test-testosteron.ru

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 07	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 10
Ростов-на-Дону	(863) 268 86 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Небидо субъективно выражаются в улучшении общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительном использовании терапии так же отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани.

стояние предстательной железы. При подобранной схеме введения препарата контроль тестостерона сыворотки крови необходимо проводить 1 раз в год. Первое применение препарата требует контроля уровня тестостерона через 12 недель после второй инъекции для подбора адекватной схемы введения заместительной терапии (некоторым пациентам достаточно вводить препарат 1 раз в 12-16 недель). Улучшение минеральной плотности кости достоверно отмечены после шести инъекции препарата (терапия включала дополнительный прием карбоната кальция и витамина D₃).

Небидо отличается стабильностью концентрации в течение 6-12 недель после однократного введения, ультрапродолжительностью действия, удобством в применении. После введения тестостерона ундеканоат постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на тестостерон и ундеканоат. Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с исходным, отмечается уже на следующий день и достигает


физиологических значений через три дня после первой инъекции. Динамика выведения из депо позволяет в течение длительного времени поддерживать стабильную сывороточную концентрацию тестостерона. Действие тестостерона ундеканоата на организм идентично действию эндогенного тестостерона.

Важным преимуществом Небидо является быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, которая позволяет не зависеть от необходимости частого обращения к врачу. Последнее предпочтительнее у активных мужчин, редко обращающихся за медицинской помощью. В то же время у врача сохраняется возможность регулярно (каждые 6-12 недель и в последующем с интервалом до 3 месяцев) контролировать состояние пациента, что особенно важно в начале терапии тестостероном. Это значительно повышает безопасность лечения по сравнению с препаратами, которые пациенты используют самостоятельно, в течение многих месяцев (и даже лет) не появляясь у врача для контроля состояния и коррекции лечения.

Учитывая особенности препарата – оптимальное сочетание эффективности, физиологического действия и безопасности – Небидо стал золотым стандартом для пролонгированной терапии как при «классическом» гипогонадизме, так и при возрастном дефиците андрогенов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Небидо® не должен применяться при наличии андрогенозависимой карциномы предстательной или молочной железы у мужчин; гиперкальциемии, сопутствующей злокачественным опухолям; при опухолях печени в настоящее время или в анамнезе; при повышенной чувствительности к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Небидо® не применяют у женщин. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью.

При использовании андрогенов для лечения пожилых пациентов может повышаться риск развития гиперплазии предстательной железы. Несмотря на отсутствие данных о том, что андрогены могут вызывать карциному предстательной железы, они могут способствовать росту уже имеющейся карциномы. Поэтому перед началом лечения препаратами, содержащими тестостерон, следует исключить рак предстательной железы. В качестве профилактики рекомендуется проводить регулярные обследования предстательной железы у мужчин. 

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. // Врачебное словесие. 2006; №5-6: 3-6.
2. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
3. Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2006. 47 с.
4. Bagatell C.J., Bremner W.J. Drug therapy: androgens in men – uses and abuses. // N.Engl.J. Med. 1996; Vol. 334: 707-714.
5. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrin. & Metab. 2006; Vol. 91, № 6: 1995-2010.
6. Feldman H.A., Goldstein I, Harzichristou D.G. et al. Impotence and medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994; Vol. 151: 54-61.
7. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D.F. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; Vol. 86: 724-731.
8. Heinemann L.A., Moore C., Dinger J.A., Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale // Health and Quality of Life Outcomes. 2006; № 4: 23.
9. Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction // The Aging Male. 2004; Vol. 7: 312-318.
10. Swerdloff R.S., Wang C, Cunningham G. et al. Long-term pharmaceuticals of transdermal gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; Vol. 85: 4500-4510.
11. Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update // European urology. 2006; №29: 806-815.