



Актуальные вопросы андрогенотерапии

Диагностика и лечение состояний, ассоциированных с дефицитом андрогенов у мужчин, требуют комплексного подхода и усилий врачей различных специальностей. На сателлитном симпозиуме, проведенном компанией «Байер» в рамках Пленума Российского общества урологов, эта проблема рассматривалась с точки зрения уролога, эндокринолога и терапевта. Ведущие специалисты г. Москвы обсудили вопросы взаимосвязи андрогенного дефицита с ожирением, эректильной функцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии у мужчин с гипогонадизмом. Взгляд уролога

По мнению С.И. ГАМИДОВА (д.м.н., профессор кафедры урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), с точки зрения уролога наиболее важными представляются следующие вопросы: есть ли связь между гипогонадизмом и эректильной дисфункцией, с чего следует начинать лечение этих заболеваний и как долго его продолжать. Статистическая оценка распространенности гипогонадизма среди мужчин старше 40 лет в разных исследованиях варьирует от 7 до 49%. Согласно данным Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (MMAS) 2004 г., только

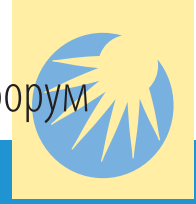


Профессор
С.И. Гамидов

у 12% больных одновременно были зарегистрированы низкий уровень тестостерона и симптомы гипогонадизма. В работе 2008 г. T.G. Travison указал, что почти у половины пациентов с признаками гипогонадизма при повторном обследовании было выявлено восстановление половой функции. Эти данные подчеркивают важность тщательного лабораторного обследования пациентов перед назначением заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Некоторые исследователи полагают, что тестостерон не играет существенной роли в физиологии эректильной функции. Такое мнение основано на том, что даже при уровне тестостерона около 10% от нормы половая функция может сохраняться.

Однако результаты большинства исследований подтверждают противоположную точку зрения: тестостерон имеет важное значение для реализации половой функции. Определенный уровень тестостерона необходим для возникновения либидо, осуществления полового акта, эякуляции, а также спонтанных эрекций, имеющих важное значение для трофики полового члена. О роли тестостерона свидетельствуют следующие факты: кастрация снижает сексуальный интерес и эректильную функцию, схожее действие оказывают антиандрогены; терапия андрогенами, напротив, улучшает сексуальную функцию у больных с гипогонадизмом. Профессор Гамидов рассказал о ряде интересных научных исследований, проведенных на животных, результаты которых демонстрируют воздействие андрогенов, в том числе тестостерона, на состояние различных тканей, эндотелиальную функцию, центральную и периферическую нервную систему.

С чего начинать лечение состояний, связанных с дефицитом тестостерона? В распоряжении врача имеются два главных «инструмента»: андрогены и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). За последние 30 лет проведено немало рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

монотерапии препаратами тестостерона, которые показали, что результат лечения зависит от исходного уровня тестостерона в крови пациента. Если этот уровень не превышает 7 нмоль/л, препараты тестостерона значительно улучшают эректильную функцию и повышают либидо. Однако если исходный уровень тестостерона выше 12 нмоль/л, то положительных изменений не наступает. Следовательно, заместительную гормональную терапию тестостероном следует применять, только когда дефицит тестостерона у пациентов с признаками гипогонадизма лабораторно подтвержден. В этом случае можно ожидать не только усиления половой функции, но и улучшения показателей метаболического синдрома: снижения уровня глюкозы, триглицеридов, объема талии, уменьшения выраженности инсулинорезистентности, повышения уровня ЛПВП. При этом профессор С.И. Гамидов подчеркнул, что в отсутствие лабораторного подтверждения гипогонадизма применять монотерапию препаратами тестостерона для лечения метаболического синдрома не следует.

При определении длительности заместительной гормональной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом необходимо учитывать, что процесс восстановления структур и тканей полового члена занимает длительное время. В исследованиях достоверное улучшение показателей эректильной функции отмечалось после 24 недель монотерапии тестостероном. Что касается монотерапии ингибиторами ФДЭ-5, то она имеет ряд ограничений. Во-первых, у 30–50% пациентов с эректильной дисфункцией и гипогонадизмом она оказывается неэффективной. Во-вторых, андрогенодефицит может приводить к снижению эффективности ингибиторов ФДЭ-5, при этом ЗГТ андрогенами, напротив, повышает ее. Таким образом, монотерапия андрогенами или ингибиторами ФДЭ-5 улучшает эректильную функцию приблизительно в половине случаев. Значительно более эффективной является комплексная терапия с применением обеих групп препаратов. Это относится и к продолжительности лечения: улучшение эректильной функции наступает значительно быстрее – уже через 4 недели после начала применения комбинированной терапии (рис. 1).

Профессор С.И. Гамидов подчеркнул, что гипогонадизм проявляется весьма разнородно, имеет многокомпонентный патогенез и, как правило, сопровождается сосудистыми нарушениями. Наличие различных вариантов клинического течения гипогонадизма, необходимость достижения быстрого эффекта (при тяжелых состояниях), а также, в ряде случаев, потребность в коррекции антропометрических показателей – все это аргументы в пользу комплексной терапии, так как заместительная-гормональная терапия и ингибиторы ФДЭ-5, применяемые по отдельности, оказывают менее ощутимый эффект и влияют на меньшее число показателей.

С.И. Гамидов подробно рассмотрел разные формы выпуска и способы приема препаратов тестосте-

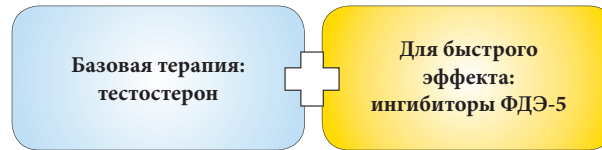


Рис. 1. Комбинированная терапия при сочетании гипогонадизма и метаболического синдрома

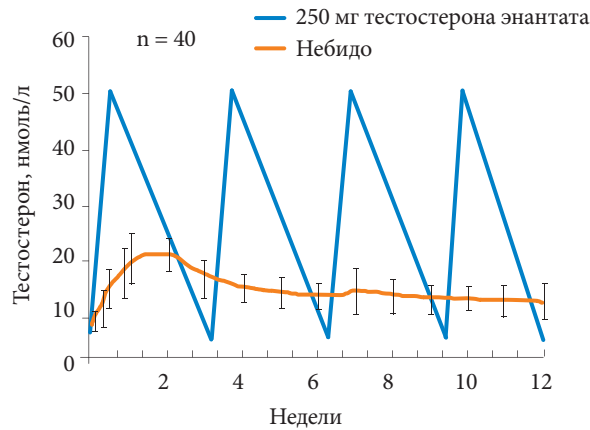


Рис. 2. Динамика уровня тестостерона при в/м введении Небидо и тестостерона энантата (n = 40)

рона – пероральный, назальный, внутримышечный, трансдермальный. Все они имеют свои преимущества и недостатки. Одна из важных задач заместительной-гормональной терапии – обеспечение физиологического уровня тестостерона в организме и поддержание постоянной концентрации гормона (без существенных колебаний). В этом отношении очень хорошие показатели демонстрирует препарат Небидо (тестостерона ундеканоат). Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительным интервалом между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 недель) удобен для пациента. В отличие от препаратов тестостерона предыдущих поколений, Небидо обеспечивает физиологическую концентрацию гормона, что позволяет избежать нежелательных пиков и спадов (рис. 2). В числе преимуществ Небидо можно также отметить следующие: отсутствие гепатотоксического действия (которым обладает запрещенный сегодня во многих странах метилтестостерон), необходимости принимать препарат несколько раз в сутки (в отличие от таблетированных средств), отсутствие местных реакций при применении, ограничений на водные процедуры и риска контактной передачи партнеру (свойственные для препаратов, выпускаемых в форме геля).

В заключение профессор С.И. Гамидов отметил, что перспективы лечения гипогонадизма и ЭД связаны с разработкой новых прогрессивных лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и минимальными побочными действиями.

урология



Терапия препаратами тестостерона у мужчин с андрогенодефицитом и метаболическим синдромом. Взгляд эндокринолога

Проблема дефицита андрогенов и безопасность терапии андрогенами пациентов среднего и старшего возраста с клиническими проявлениями эректильной дисфункции или иными симптомами дефицита андрогенов стала широко обсуждаться в нашей стране совсем недавно, с некоторым опозданием по сравнению с зарубежными странами, отметил к.м.н. А.В. ЗИЛОВ (кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). За последние 10–15 лет накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что дефицит андрогенов является не просто урологической или андрологической проблемой, а прежде всего тяжелым соматическим расстройством (рис. 3). Коррекция андрогенного дефицита не только улучшает качество жизни пациентов, но и приводит к облегчению течения соматических нарушений.

В последние годы эндокринологи, андрологи и терапевты стали осознавать серьезность угрозы, кото-



А.В. Зилов

рую несет андрогенная недостаточность. А.В. Зилов подчеркнул, что основная опасность заключается в метаболических нарушениях, связанных с дефицитом андрогенов. Докладчик представил портрет среднестатистического пациента, нуждающегося в заместительной-гормональной терапии, – это мужчина старшего и, довольно часто, среднего возраста с повышенным артериальным давлением, нарушениями липидного и углеводного обмена, высоким риском кардиологических заболеваний. Главной причиной большинства указанных отклонений является накопление жировой ткани во внутренних органах. Согласно современным критериям, окружность талии у мужчин в норме не должна быть больше 93 см, а в большинстве случаев она значительно превышает 100 см. Абдоминальный жир не случайно называют «оружием массового уничтожения безжировой ткани»: он заполняет все органы, снижая их функциональную активность, и фактически приводит к увяданию организма. Если у пациента имеется абдоминальное ожирение, в ближайшем будущем с большой вероятностью можно ожидать снижение активности андрогенов и нарушение эректильной функции. Однако в последние годы стало известно, что низкий уровень тестостерона даже при нормальном весе может в перспективе привести к появлению избыточного веса и развитию кардиоваскулярных осложнений.

«Мы должны осознать, – подчеркнул А.В. Зилов, – что заниматься профилактикой или коррекцией дефицита тестостерона нужно не в старшей, а в средней возрастной группе, включающей мужчин 40–50 лет». Необходимо совершенно четко понимать, что любые соматические заболевания могут способствовать угнетению продукции андрогенов. В свою очередь, со временем дефицит

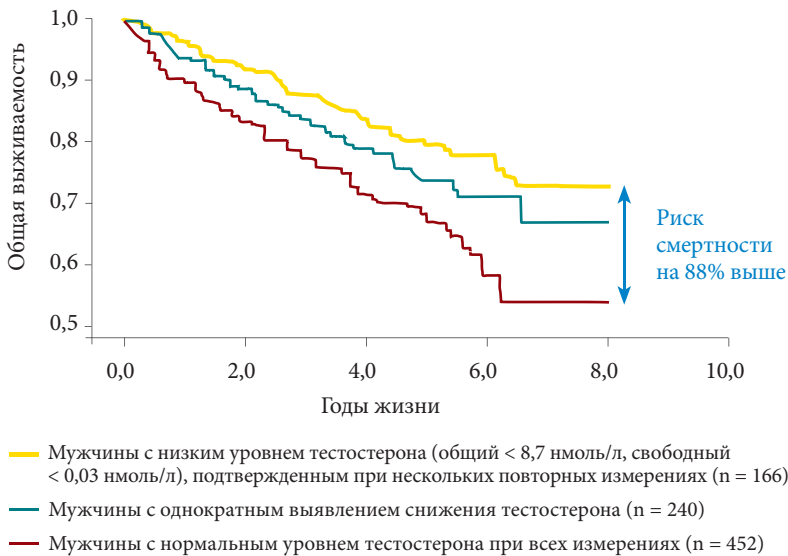


Рис. 3. Критерии выживаемости по Каплану – Майеру для 3 групп с разным уровнем тестостерона ($\chi^2 = 14,4$)

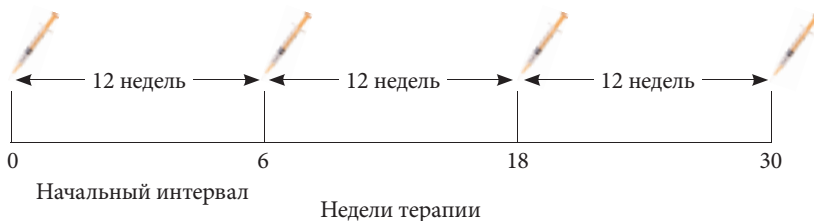
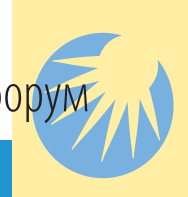


Рис. 4. Режим применения Небидо



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

андрогенов будет усугублять течение соматического заболевания.

Есть несколько категорий пациентов, которым показана терапия андрогенами. Во-первых, это пациенты с низким уровнем тестостерона, которым надо поддержать половую функцию; во-вторых – пациенты со сниженным либидо или явными нарушениями эрекции, которые их беспокоят. Можно упомянуть еще одну группу – это люди, заразившиеся вирусом иммунодефицита человека, но не являющиеся наркоманами; им в ряде случаев тестостерон необходим как анаболик. Наконец, больные, принимающие глюкокортикоиды, которые угнетают репродуктивную функцию, – им тоже может быть показана терапия андрогенами.

Что касается длительности курса терапии тестостероном, А.В. Зилов отметил два случая, когда следует соблюдать осторожность: это пациенты с выраженной гиперплазией простаты и нарушениями мочеотделения, а также больные старшей возрастной группы, у которых можно подозревать недиагностированный рак. Остальным пациентам можно назначать лекарство на максимально длительный срок, что позволит сэкономить время и врача, и пациента. В этом отношении очень удобна схема назначения Небидо; она позволяет варьировать интервалы между инъекциями тестостерона. Когда требуется повысить уровень тестостерона до нижней границы нормы (15–18 нмоль/л), оптимальной является ежеквартальная инъекция, а если достигнут уровень 20 нмоль/л, то интервал между инъекциями можно увеличить до 16 или даже 18 недель (рис. 4). В случае когда тестостерон ниже 12 нмоль/л, интервал следует уменьшить.

Кроме повышения либидо и возможного улучшения эрекции терапия тестостероном способствует уменьшению количества абдоминального жира, даже если индекс массы и вес не снижаются. У многих пациентов коррекция андрогенодефицита облегчает течение сахарного диабета.

В заключение А.В. Зилов еще раз подчеркнул, что метаболический синдром является мощнейшим фактором, приводящим к снижению биологической активности андрогенов в целом и тестостерона в частности, а также основной причиной эректильной дисфункции. Дефицит андрогенов может быть и самостоятельной причиной эректильной дисфункции. Недостаток андрогенов усиливает отложение жира: это два параллельных, взаимодополняющих и усугубляющих друг друга процесса. Указанные состояния все чаще встречаются в клинической практике, и не только в старшей, но и в средней возрастной группе. Однако сегодня мы имеем возможность достаточно легко и безопасно корректировать дефицит андрогенов с помощью назначения препаратов тестостерона под регулярным контролем специалиста.

«Сладостное внимание женщины, почти единственная цель наших усилий». Кардиологические аспекты мужского здоровья

В начале доклада профессор А.Л. ВЕРТКИН (д.м.н., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ) напомнил слушателям о словах Пушкина, ставших названием симпозиума, и о главенствующей роли, которую играет в жизни каждого мужчины сексуальная жизнь. Однако с возрастом качество сексуальной жизни мужчины заметно снижается. Основная причина – ухудшающееся состояние здоровья. Наиболее распространенным клиническим диагнозом можно считать артериальную гипертензию (41% больных при среднем возрасте 48,7 лет). Зачастую к ней добавляются ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и другие заболевания, т.е. развивается сочетанная патология. Уже после 40 лет индекс эректильной функции начинает заметно снижаться, возрастает частота различных сексуальных расстройств.

Значительная часть пациентов принимают гипотензивные препараты, однако частота инсультов и инфарктов остается высокой. За рубежом перспективы гипотензивной терапии связывают с применением сартанов, в нашей стране эти препараты пока широко не применяются. В 2003 г. в Милане на Европейской конференции по артериальной гипертензии отмечалось, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – сартанов – достоверно уменьшает изменения кавернозной ткани, развивающиеся при артериальной гипертензии. Воздействие БРА (вальсартан) на центральную нервную систему, улучшение когнитивных функций также может способствовать



Профессор А.Л. Верткин

урология



повышению частоты полового удовлетворения. Профессор Верткин отметил, что ключом к эффективному лечению эректильной дисфункции у пациентов с достаточным уровнем тестостерона может стать терапия гипертонии и других сопутствующих заболеваний с применением сартанов. Однако не следует забывать, что основная мишень лечения эректильной дисфункции – это ФДЭ-5, катализатор разрушения циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Рост концентрации цГМФ в гладкомышечных клетках, который обеспечивают ингибиторы ФДЭ-5, приводит к расслаблению гладких мышц, расширению артерий и притоку крови к кавернозным телам, способствуя эрекции. Для успешной терапии эректильной дисфункции важно выбрать препарат – ингибитор ФДЭ-5 – с учетом особенностей пациента. Пожалуй, наиболее универсальным и высокоэффективным среди этого класса препаратов можно считать Левитру (варденафила гидрохлорид). Высокая селективность Левитры в отношении ФДЭ-5 обеспечивает безопасность ее применения: препарат не угнетает сперматогенез, не вызывает нарушений цветоощущения. Левитра быстро всасывается после перорального введения – у многих мужчин эрекция, достаточная для удовлетворения половой активности, может быть достигнута через 10–15 мин. На эффективность варденафила не влияет прием пищи и алкоголя. Прием Левитры обеспечивает естественную реакцию на сексуальную стимуля-

цию. Все перечисленные особенности Левитры обуславливают максимальную комфортность применения препарата.

Другая важнейшая проблема мужского здоровья – это избыточный вес. Висцеральное ожирение – не только косметическая проблема. Главную опасность представляют процессы, происходящие в жировой ткани. Например, в жировой ткани передней брюшной стенки увеличенные адипоциты пережимают кровеносные сосуды, вызывая тяжелую ишемию.

Профессор А.Л. Верткин напомнил о тесной связи ожирения и гипогонадизма. Лишний вес и степень тяжести эректильной дисфункции возрастают с понижением уровня тестостерона. Андрогенный дефицит как дополнительный фактор осложняет протекание различных заболеваний, в том числе сахарного диабета, это наглядно показывает анализ таких критериев, как показатели липидного обмена, масса тела, уровень гликированного гемоглобина. Коррекция андрогенного дефицита в таком случае необходима, но при этом возникает вопрос о безопасности андрогенной терапии.

Далее профессор А.Л. Верткин остановился на результатах собственного плацебоконтролируемого исследования влияния препарата Небидо на состояние сердечно-сосудистой системы. Через 30 недель не обнаружено статистически достоверных отличий в основных гемодинамических параметрах у пациентов, применявших Небидо, по сравнению с контрольной группой. Еще через 30 недель при повторном исследовании достоверных изменений показателей комплекса интима-медиа также не обнаружено. Признаков влияния андрогендефицита на формирование тромбоза глубоких подкожных вен нижних конечностей выявлено не было. Более того, наметилось улучшение ряда важных показателей на фоне применения Небидо. Так, размеры печени уменьшились на 4%, что может быть связано с положительным влиянием вводимого тестостерона на жировой обмен. Обнаружено также уменьшение линейных размеров простаты (на 5,5%) и ее объема (на 6%), уменьшение количества остаточной мочи у пациентов с ДГЖП на фоне приема Небидо. При этом значимого влияния 30-недельного курса андрогенотерапии на показатели простатспецифического антигена не выявлено.

В заключение профессор Верткин отметил важность распространения информации о возможностях андрогенотерапии среди клиницистов разных специальностей. Применение гормональных препаратов в комплексной терапии различных заболеваний повысит эффективность лечения, позволит достичь значительного улучшения показателей мужского здоровья. ☺

Подготовила А. Евсеевичева