КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН

А.Я. Кравченко*, В.М. Провоторов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин

А.Я. Кравченко*, В.М. Провоторов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель. Изучить эффективность пероральной формы тестостерона (ТС) ундеканоата в лечении больных со стенокардией и андрогенным дефицитом.

Материал и методы. У 247 мужчин (возраст 51,6±1,8 лет) со стабильной стенокардией исследовали уровень ТС в сыворотке. У 60 больных с андрогенным дефицитом в дополнение к базовой терапии стенокардии был назначен ТС ундеканоата (120-160 мг/день). В контрольную группу были включены 54 больных с андрогенным дефицитом, которые получали только базовую терапию стенокардии. Оценивали динамику клинических и ЭКГ проявлений ишемии миокарда и качества жизни (КЖ)

Результаты. Дефицит ТС выявлен у 114 (46,2%) мужчин со стенокардией. Лечение ТС в течение 3 мес сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии, уменьшением выраженности ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста, улучшением КЖ.

Заключение. У 46,2% мужчин со стабильной стенокардией отмечен дефицит андрогенов. Терапия препаратом ТС способствовала повышению эффективности антиангинальной и антиишемической терапии, улучшению КЖ и не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, мужской пол, дефицит андрогенов, тестостерона ундеканоат.

РФК 2009;1:37-41

Clinical effect of testosterone in men with stable angina

A.Ya. Kravchenko*, V.M. Provotorov

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

Aim. To study efficacy of testosterone undecanoate (TU) therapy in men with stable angina and androgen deficiency.

Material and methods. The serum testosterone level was detected in 247 men (aged 51,6±1,8 y.o.) with stable effort angina. 60 patients with androgen deficiency additionally to basic angina therapy received TU (120-160 mg daily). 54 patients with androgen deficiency (control group) received only basic angina therapy. Dynamics of clinical and ECG manifestations of myocardial ischemia and quality of life (QOL) parameters was studied.

Results. Androgen deficiency is revealed in 114 (46,2%) of patients. Therapy with TU during 3 months resulted in reduction of angina attacks and extent of myocardial ischemia (according to Holter ECG monitoring and stress test) as well as QOL improvement.

Conclusion. Androgen deficiency is observed in 46,2% of men with stable angina. TU increases of antianginal therapy efficacy, improves QOL and is well tolerated.

Key words: stable angina, male sex, androgen deficiency, testosterone undecanoate.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:37-41

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: drkaj@box.vsi.ru

Получено много сведений о роли приобретенного дефицита андрогенов в генезе раннего коронарного атеросклероза и ИБС [1-4]. Доля мужчин с дефицитом андрогенов в общей популяции с возрастом увеличивается, что можно считать одним из проявлений старения. Однако у мужчин с ИБС уровень тестостерона снижается более быстрыми темпами, чем у здоровых лиц того же возраста [2].

Первые попытки использования препаратов тестостерона в лечении стенокардии у мужчин относятся к середине прошлого века. Так, Т.С. Walker et al. (1942) сообщили об уменьшении выраженности симптомов заболевания и повышении толерантности к физическим нагрузкам под влиянием тестостерона [5]. Позднее было установлено, что на фоне лечения тестостероном происходило уменьшение степени депрессии сегмента ST на ЭКГ[6,7]. G.M. Rosano et al. [8] показали, что внутривенная инфузия тестостерона увеличивала время выполнения физической нагрузки до появления признаков ишемии миокарда. Антиишемический эффект тестостерона, по мнению авторов, был связан с его вазодилатирующим влиянием на коронарные артерии.

По данным К.М. English et al. [9], у больных, получавших тестостерон, при проведении тредмил-теста время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм статистически значимо увеличилось по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Учитывая многочисленные данные о связи приобретенного дефицита андрогенов с развитием ИБС, в настоящее время назрела необходимость крупномасштабных исследований, посвященных оценке влияния препаратов тестостерона на течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Цель исследования – изучение эффективности пероральной формы ундеканоата тестостерона (УТ) у больных со стенокардией и дефицитом андрогенов.

Материал и методы

В исследование включили 247 мужчин в возрасте от 39 до 60 лет (в среднем 51,6±1,8 г) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Диагноз устанавливался на основании положительного нагрузочного теста (типич-

ный ангинозный приступ, сопровождающийся депрессией сегмента ST на 1 мм и более при велоэргометрии) и регистрации депрессии ST при холтеровском мониторировании ЭКГ. Критериями исключения были застойная сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, полная блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма фибрилляции предсердий, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа, хронические нарушения функций почек и печени, онкологические заболевания, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с обструкцией мочевыводящих путей.

II ФК стенокардии отмечен у 26% пациентов, III ФК – у 53%, IV ФК – у 21%. Артериальная гипертония (АГ) зарегистрирована у 63% пациентов.

Концентрацию тестостерона в сыворотке исследовали с помощью иммуноферментного анализа. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению старения у мужчин [10], биохимическим критерием дефицита андрогенов считали уровень тестостерона ниже 12 нмоль/л. Мужчин со сниженным уровнем тестостерона (всего 114 человек) рандомизировали в 2 группы. Больным 1-й (основной) группы (n=60) назначали УТ (Андриол, ORGANON, Нидерланды) в начальной дозе 120 мг/сут с последующим увеличением (при необходимости) до 160 мг/сут, добиваясь повышения концентрации тестостерона в сыворотке до 12 нмоль/л. Больные 2-й группы (группа сравнения) получали только антиангинальную терапию (n=54). Группы были сопоставимы по возрасту, ФК стенокардии, а также по наличию сопутствующей АГ (табл. 1).

Все пациенты на момент включения в исследование и в течение последующего наблюдения получали антиангинальную терапию: бета-адреноблокаторы (бисопролол) – 93%, ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут) – 98%, нитраты короткого действия по требованию (нитроглицерин в таблетках либо спрей) – 61%. Дозы бисопролола титровали до достижения ЧСС

в покое на уровне 55 уд/мин. В основной группе средняя суточная доза бисопролола составила 6,3 мг, в группе сравнения – 6,5 мг. Статины (аторвастатин, 10 мг/сут) исходно были назначены всем пациентам, однако через 3 мес наблюдения их принимали только 34% больных.

До и в конце терапии проводили велоэргометрию по методике ступенчатой, непрерывно возраставшей нагрузки [11]. Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью системы «Кардиотехника-4000» («Инкарт», Санкт-Петербург). Пациенты отмечали в дневнике характер деятельности, количество ангинозных приступов, их характер в течение суток.

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовали методику Д.М. Аронова и В.П. Зайцева [12].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATI-STICA 6.0. Значимость внутри- и межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия. Количественные данные представлены в виде M±SD, где М—средняя величина, а SD—стандартное отклонение. Для анализа корреляций между изучаемыми признаками использовали метод Spearman. Сравнение долей производили с помощью критерия 2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Дефицит андрогенов был выявлен у 114 из 247 человек (46,2%). Ангинозные приступы у мужчин с дефицитом андрогенов протекали на фоне выраженного синдрома вегетативной дистонии и сопровождались чувством потливости, жара не только в грудной клетке, но и в голове, чувством нехватки воздуха при дыхании, ощущением сердцебиения, тревоги. Такая «пестрая» клиническая картина нередко приводила к несвоевременному распознаванию ИБС на амбулаторном этапе, особенно у мужчин в возрасте 40-45 лет, которые лечились у терапевта с диагнозом «вегето-сосу-

Таблица 1. Исходная характеристика больных стенокардией (2 группы)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=54)	
Возраст, лет	50,9±5,2	51,8±5,6	
Стенокардия, ФК:			
II	16 (26,7%)	14 (25,9%)	
III	31 (51,6%)	28 (51.9%)	
IV	13 (21,7%)	12 (22,2%)	
Длительность заболевания, лет	4,7±4,3	4,2±3,9	
Артериальная гипертония, n (%)	38 (63,3%)	33 (61,1%)	
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (5%)	2 (3,7%)	
ИМТ, кг/м²	29,3±6,6	29,1±6,8	
Абдоминальное ожирение, n (%)	37 (61,7%)	34 (63%)	
Тестостерон, нмоль/л	7,8±2,6	7,6±2,5	
Холестерин, ммоль/л	6,0±1,2	5,9±1,1	

Таблица 2. Данные велоэргометрии (ВЭМ) исходно и через 3 мес терапии УТ

Период обследования	П	Показатели ВЭМ			На высоте нагрузки		
	ДН (с)	ПМ (Вт)	OBP	ЧСС	АДс	ДП	
			(Вт∙мин)	(депрессия	(мм.рт.ст.)	(усл. ед)	
				ST на 1 мм)			
		1-я гр	уппа (УТ)				
Исходно	302±26	90±7	401±51	118±11	166±10	195±11	
3 мес	364±24*	123±9*	742±56*	135±13*	151±9	203±13	
		2-я	группа				
Исходно	289±25	92±8	409±52	120±12	158±11	189±13	
3 мес	292±26	96±7	442±54	124±14	152±10	188±12	
ДН – длительность нагрузки, ПI	М – пороговая мощн	ость, АДс – сі	истолическое арте	ериальное давление,			
ОВР – объем выполненной раб	оты, ДП – двойное пр	ооизведение;	*- p<0,05				
	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	, , ,	, , ,				

дистая дистония».

КЖ у больных с андрогенным дефицитом было ниже, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона (- 10,2±1,3 против - 6,7±1,2 баллов, p=0,008). Среди больных этой группы считали свою жизнь полноценной всего 21 (18,4%) человек. Анализ причин снижения КЖ показал, что у больных со стенокардией напряжения и приобретенным дефицитом андрогенов на первом месте была необходимость приема лекарств, ограничения физической активности и ограничения диеты. Далее — ограничение трудовой деятельности и половой жизни, изменение взаимоотношений с близкими, друзьями, ограничение в проведении досуга. Последнее место занимала необходимость отказа от курения.

Среди мужчин с нормальным уровнем тестостерона отмечена существенно большая доля пациентов, считающих свою жизнь полноценной [- 56 из 133 (42,1%, p<0,001)]. Основными причинами снижения КЖ являлись необходимость лечиться, ограничение физической активности и трудовой деятельности. Корреляционный анализ выявил прямую связь КЖ больных с уровнем тестостерона в сыворотке (r=0,35, p=0,036).

С целью коррекции дефицита андрогенов пациен-

там 1-й группы был назначен УТ. Концентрация тестостерона в сыворотке на фоне приема препарата возросла с 7.8 ± 2.6 (исходно) до 9.1 ± 2.8 через 1 мес (p=0,04) и до 12.2 нмоль/л через 3 мес (p=0,0015).

Трехмесячный прием УТ сопровождался значимым клиническим эффектом. Частота приступов стенокардии в неделю в основной группе уменьшилась на 40,6% (с $6,7\pm2,4$ до $4,0\pm1,9$, p<0,001). В группе сравнения этот показатель снизился в меньшей степени — на 16,9% (с $6,5\pm2,3$ до $5,4\pm2,2$, p=0,006). Если до начала лечения группы были сопоставимы по частоте приступов, то через 3 мес различия между группами стали статистически значимыми: $4,0\pm1,9$ и $5,4\pm2,2$ приступа в неделю (p<0,001).

На фоне лечения УТ наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке как по мощности, так и по объему выполненной работы (табл. 2). Хотя во всех случаях у больных, принимавших УТ, нагрузка прекращалась из-за появления болевого синдрома, последний, как правило, развивался на фоне большего, по сравнению с исходным, объема выполненной работы.

Результаты применения УТ, зарегистрированные с помощью суточного мониторирования ЭКГ, свиде-

Таблица 3. Средняя частота и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии до и через 3 мес терапии УТ

Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=54)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Среднее количество эпизодов болевой и безболевой ишемии				
со снижением сегмента ST (n)	5,1±1,5	2,9±0,6*	5,2±1,4	5,0±1,3
Средняя продолжительность эпизодов болевой и безболевой				
ишемии со снижением сегмента ST (мин)	87±6	49±4*	89±7	81±6
Среднее количество эпизодов безболевой ишемии с длительным				
(более 10 мин) снижением сегмента ST(n)	1,8±0,41	1,1±0,23	1,9±0,39	1,8±0,32
Среднее количество эпизодов болевой ишемии с длительным				
(более 10 мин) снижением сегмента ST (n)	3,3±0,22	1,9±0,16*	3,2±0,21	3,1±0,23
* — p<0,05 — по сравнению с исходными значениями				

тельствовали о снижении частоты и продолжительности ишемических эпизодов, в том числе и за счет безболевых форм (табл. 3).

Улучшение самочувствия на фоне приема УТ отмечено у 48 (80%) пациентов, улучшение сна – у 32, уменьшение головных болей – у 17. У 7 больных исчезли эпизоды сердцебиений. В 14 случаях положительная динамика самочувствия наблюдалась на фоне нормализации исходно повышенного АД.

На фоне приема УТ отмечено статистически значимое улучшение КЖ пациентов. До лечения данный показатель составлял -10,2±1,3 балла, через 1 мес -8,1±1,2 балла, через 3 мес -6,9±1,1 балла (p<0,001). В результате лечения КЖ больных, получавших УТ, достигло показателей, свойственных мужчинам с нормальным уровнем тестостерона. У пациентов, не получавших заместительной гормональной терапии, существенной динамики КЖ за 3 мес наблюдения не отмечено.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение 1 года. К концу срока наблюдения умерло 7 (2,8%) из 247 наблюдавшихся пациентов, что соответствует средней годовой летальности при стенокардии. Однако при раздельном анализе летальности в группах с различным уровнем тестостерона было установлено, что случаи смерти отмечались у пациентов с наиболее низкими значениями тестостерона (от 3 до 7 нмоль/л); все мужчины с сохраненной продукцией андрогенов (более 12 нмоль/л) к концу периода наблюдения оставались живы. Инфаркт миокарда перенесли 6 пациентов с низким уровнем тестостерона и 2 — с нормальным. Частота реваскуляризации миокарда была примерно одинакова — 3 и 4 случая, соответственно.

Группы больных по частоте госпитализации по поводу нестабильной стенокардии существенно различались. Так, среди пациентов с дефицитом андрогенов зарегистрирована 21 госпитализация за год, причем в 10 случаях — повторная, тогда как в группе с нормальным уровнем тестостерона — только 6 случаев (по одному разу в год; p=0,012).

Следует отметить высокую степень приверженности пациентов к лечению тестостероном. Так, к концу трехмесячного курса только один больной отказался от приема УТ, мотивируя это проблемами с мочеиспусканием и болевыми ощущения в области промежности.

Обсуждение

По нашим данным, приобретенный андрогенный дефицит обнаруживается у 46,2% больных стенокардией, что значительно превышает его частоту в мужской популяции в целом (от 6 до 9,5% [13]). Частота данного состояния у больных ИБС, по данным разных авто-

ров, колеблется от 23% до 74% [14, 15]. Таким образом, андрогенный дефицит у мужчин молодого и среднего возраста может способствовать существенному повышению частоты развития ИБС.

Механизмы антиишемического эффекта тестостерона нельзя считать раскрытыми. K.S. Channer и Т. Н. Jones [16] на изолированных артериях животных установили вазодилататорный эффект тестостерона, независимый от эндотелиальных факторов и участия андрогенных рецепторов (эффект не предотвращался предварительным введением блокатора андрогенных рецепторов флутамида). Обсуждаемые в литературе механизмы прямого вазодилататорного эффекта тестостерона сводятся к его влиянию на калиевые или кальциевые каналы. К.М. English et al. [17] установили, что тестостерон действует как антагонист кальция. J. Hall et al. [18] доказали способность физиологических концентраций тестостерона селективно подавлять вход кальция в гладкомышечные клетки сосудов по каналам L-типа. Однако указанные работы проводились на небольшом материале и эффект тестостерона прослеживался в течение короткого времени, что не позволяло объективно судить о полезности применения андрогенов в лечении больных стенокардией. Полученные нами данные согласуются с результатами более ранних исследований о благоприятном влиянии тестостерона ундеканоата на клинико-электрокардиографические проявления преходящей ишемии миокарда у мужчин с андрогенным дефицитом [5-8].

Недостаточно изучены отдаленные результаты применения препаратов тестостерона в лечении больных ИБС. Суммировав данные многих исследований, И.И. Дедов и С.Ю. Калинченко [2] пришли к заключению об отсутствии убедительных доказательств канцерогенного влияния заместительной терапии препаратами тестостерона на предстательную железу. А.Л. Верткин и соавт. [19] установили, что длительная терапия препаратами тестостерона не вызывает негативных изменений со стороны сердечно—сосудистой системы и функционального состояния печени.

В первом большом популяционном исследовании [20] было показано, что при увеличении уровней тестостерона у мужчин снижается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин. Отмечалось, что по снижению уровней тестостерона в сыворотке клиницисты могли бы идентифицировать мужчин с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что включение УТ в комплекс лечения больных со стенокардией сопровождается повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением КЖ. Андрогенная терапия хорошо переносилась пациентами.

Заключение

У 46,2% мужчин, страдающих стабильной стенокардией, отмечается дефицит андрогенов. Сравнительно короткий (3 мес) курс терапии пероральным препаратом тестостерона у мужчин со стенокардией и андрогенным дефицитом повышает эффективность антиангинальной и антиишемической терапии, улучшает КЖ и не сопровождается серьезными побочными эффектами.

Полученные результаты могут служить обоснованием для проведения более масштабных и длительных исследований эффективности и безопасности препаратов тестостерона в кардиологической практике.

Литература

- 1. Аметов А.С, Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов (обзор). Тер арх 2007;79(10):50-3.
- 2. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
- Hak E., Witteman J.C., de Jong F H. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(8):3632-9.
- Malkin C.J., Pugh P.J., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? QJM 2003;96(7):521-9.
- Walker T.C. Use of testosterone propionate and estrogenic substances in treatment of essential hypertension, angina pectoris and peripheral vascular disease. J Clin Endocrinol 1942;2:560-8.
- Jaffe M.D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. Br Heart J 1977;39:1217-22.
- 7. Wu S.Z., Weng X.Z. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. Chin Med J (Engl) 1993;106(6):415–8.
- 8. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. Circulation 1999;99:1666–70.
- English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation 2000;102:1906–11.
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. J Androl 2006;27(2):135-7.

- 11. Аронов Д.М., В.П.Лупанов. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
- 12. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002;(5):92-5
- 13. Tostain J.L., Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. Nat Clin Pract Urol 2008;5(7):388-96.
- Pugh P.J. Malkin C.J., Morris P.D. et al. The prevalence of hypogonadism in men with coronary artery disease (abstract). J Am Coll Cardiol. 2003;41(6 Suppl B):344-5.
- 15. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В., и др. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология. Фарматека 2008;(9):27-33.
- 16. Channer K.S., Jones T.H. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"? Heart 2003;89:121–2.
- 17. English KM, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium channel antagonist action. J Endocrinol Invest 2002;25:455–8.
- Hall J, Jones RD, Jones TH, et al. Selective inhibition of L-type Ca2+ channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone. Endocrinology 2006;147(6):2675-80.
- 19. Верткин А.Л., Калинченко С.Ю., Полупанова Ю.С. и др. Вопросы безопасности терапии андрогенами. РМЖ 2007;15(16):1226-33.
- Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation 2007;116:2694-701.