

АНДРОГЕН-ДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Г. Шарвадзе^{1*}, Д.Г. Курбатов², Е.А. Поддубская^{1,3}, М.Н. Мамедов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

² Эндокринологический Научный Центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

³ Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике

Г.Г. Шарвадзе^{1*}, Д.Г. Курбатов², Е.А. Поддубская^{1,3}, М.Н. Мамедов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

² Эндокринологический Научный Центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

³ Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

По данным последних исследований, доказана связь возрастного снижения уровня половых гормонов у мужчин с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Высокая распространенность и различные клинические проявления возрастного гипогонадизма способствуют тому, что врачи различных специальностей овладевают навыками диагностики и определения лечебной тактики разнообразных состояний, связанных с этим многоликим заболеванием. Представлены современные научные данные об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих при снижении уровня мужских половых гормонов, что, в свою очередь, поможет в понимании патогенеза многих метаболических и клинических изменений. Активное внимание к проблеме возрастного гипогонадизма, учет особенностей функционирования организма со сниженным уровнем андрогенов помогут максимально индивидуализировать тактику лечения, избежать неадекватных методов воздействия, снизить риск тяжелых заболеваний и в итоге улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, тестостерон.

РФК 2010;6(4):532-538

Hypoandrogen condition and cardiovascular diseases: actual questions of comorbidity in clinical practice

G.G. Sharvadze^{1*}, D.G. Kurbatov², E.A. Poddubskaya^{1,3}, M.N. Mamedov¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Endocrinology Research Centre. Dmitriya Ulyanova ul. 11, Moscow, 117036 Russia

³ Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, stroen. 1, Moscow, 119992 Russia

The correlation of age-dependent reduction in sex hormones level and changes of cardiovascular system in men was shown recently. High prevalence and various clinical features of age-dependent hypogonadism demands to know diagnostics and management of patients with these disorders. Up to date data about changes of cardiovascular system related to androgen hormone levels reduction are presented. They should help in understanding of pathogenesis of many metabolic and clinical changes. Active attention to the problem of age-dependent hypogonadism, knowledge of organism functions in men with low androgen levels will help to optimize treatment, to avoid of mistakes in patient management, to reduce a risk of severe diseases and finally to improve quality of life and life expectancy of these patients.

Key words: hypogonadism, cardiovascular diseases, testosterone.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):532-538

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): giga@bk.ru

Взаимосвязь андроген-дефицитного состояния у мужчин и сердечно-сосудистых заболеваний

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают более одного миллиона человек (около 700 человек на 100 тысяч населения). Эти показатели в два-три раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1].

Сведения об авторах:

Шарвадзе Георгий Гелаевич, н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Курбатов Дмитрий Геннадиевич, д.м.н., профессор, зав. отделением андрологии и урологии ЭНЦ

Поддубская Елена Александровна, с.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д.м.н., руководитель той же лаборатории

В структуре общей смертности мужчин 37% составляют осложнения ССЗ [2]. Заболеваемость и смертность от ССЗ среди мужчин в 3-5 раз выше по сравнению с женщинами [3]. Так, смертность в возрастной категории 50-59 лет составляет 10,4% у мужчин и 1,2% у женщин, в возрасте 60-69 лет — 27,8 и 19%, соответственно, и только в пожилом возрасте (70-79 лет) смертность женщин приближается к таковой у мужчин — 39,1 и 47,6%. Известно, что у женщин до наступления менопаузы реализуется антиатеросклеротическое действие эстрогенов [4]. Эстрогены увеличивают сердечный выброс, снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают фибринолитический потенциал крови и восстанавливают сосудистую реактивность. Процесс возрастной инволюции у мужчин, как и у женщин, сопровождается снижением уровня в крови половых гормонов. Таким образом, прослеживается взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития ССЗ.

Одной из важных причин высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска (ФР).

В последние годы возрастной гипогонадизм, или возрастной андрогенный дефицит, у мужчин рассматривается как один из ФР ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и отрицательная между содержанием в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и тестостерона [5].

В работе G.B. Phillips и соавт. [6] была получена корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий. L. Sieminska и соавт. [7] доказали, что уровень свободного тестостерона значимо ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. В 2004 году M. Muller и соавт. [8] установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. Связь андрогенного дефицита с некоторыми ФР ССЗ изучалась в исследовании Tromso Study, которое показало, что концентрация общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), имела отрицательную корреляцию с систолическим АД ($p < 0,001$). У мужчин с уровнем АД $> 140/90$ мм рт.ст. было достоверно ниже содержание как общего, так и свободного тестостерона. Также выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [9].

В 70-х годах XX века впервые G.B. Phillips продемонстрировал связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметров липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда [10]. В последующем была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и метаболического синдрома (МС) у мужчин [11].

Kaplan SA et al. рассматривают низкий уровень тестостерона одним из компонентов МС и самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин [12].

По данным проспективных исследований, низкий уровень тестостерона предшествует развитию абдоминального ожирения, МС и сахарного диабета (СД) [13].

Таким образом, метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андроген-дефицитного состояния.

Современные взгляды на классификацию и диагностику андроген-дефицитного состояния

Гипогонадизм — это состояние сниженной секреции тестостерона в результате нарушений на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [14]. Гипогонадизм подразделяют на врожденный и приобретенный. В зависимости от уровня поражения выделяют:

- Первичный, или гипергонадотропный, гипогонадизм — обусловлен нарушением функции клеток Лейдига. Недостаточная секреция половых гормонов тестикулами (низкий уровень тестостерона и ухудшение сперматогенеза) приводит к повышению тропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи.
- Вторичный, или гипогонадотропный, гипогонадизм — обусловлен нарушением функции гипоталамуса или гипофиза и сопровождается сниженной секрецией гонадотропинов гипофиза, что приводит к снижению секреции гормонов клеток Лейдига. Наряду с этим вторичный гипогонадизм обусловлен нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, или дефектами рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) [15].

Для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом, в течение последних 10 лет в научной литературе существовало множество терминов, таких как «Пенопауза», «Виропауза», «Андропауза», «Мужской климактерий», «Приобретенный мужской гипогонадизм», «Частичное возрастное снижение андрогенов у мужчин» (PADAM), «Недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста» (ADAM) [16]. В 2005 г. Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM) был предложен новый термин — «Возрастной гипогонадизм», который характеризуется постепенным снижением продукции тестостерона. При этом не отмечается изменение секреции гонадотропинов [17].

В последние годы число мужчин с низким уровнем тестостерона неуклонно растет. Мета-анализ ряда эпидемиологических исследований свидетельствует, что в популяции мужчин трудоспособного возраста низкий уровень тестостерона встречается от 8,6% до 38,7% (рис) [18-20]. А в исследовании HIM study, проведенном в США, оценивалась распространенность гипогонадизма (общий $T < 300$ нг/дл) у мужчин старше 45 лет. В исследовании наряду с изучением гормонального статуса оценивались демографические показатели и сопутствующие заболевания. Было показано, что среди мужчин со следующими соматическими заболеваниями и нарушениями: артериальной гипертонией (АГ) (1,84), гиперлипидемией (1,47), СД

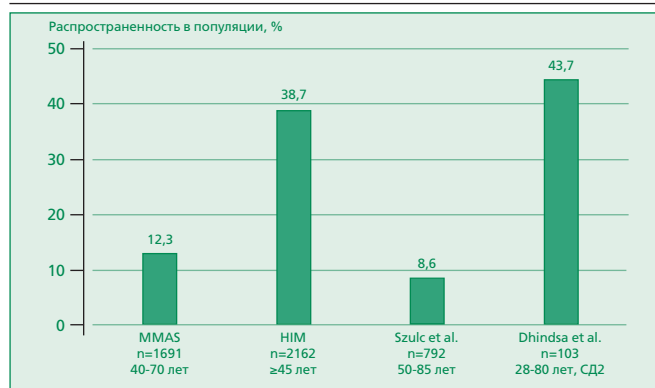


Рисунок. Мета-анализ распространенности гипогонадизма в 4 популяциях мужчин*

* Данные представлены на основании уровня общего тестостерона

(2,09), ожирением (2,38), заболеваниями простаты (1,29) хронической обструктивной болезнью легких (1,40) — вероятность выявления гипогонадизма оказалась высокой [18].

Наиболее высокий уровень тестостерона у мужчины наблюдается в 25–30 лет. По данным Массачусетского Исследования Старения Мужчин (Massachusetts Male Aging Study — MMAS), концентрация общего тестостерона с 30-35-летнего возраста снижается на 0,8%, а биодоступного тестостерона — на 2-3% в год. Это приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях, сопровождающимся снижением качества жизни, наиболее ярким проявлением которого, по данным того же исследования, является эректильная дисфункция (ЭД) [5].

В зависимости от исходного уровня тестостерона в молодые годы (нижняя граница содержания общего тестостерона в сыворотке крови — 12 нмоль/л) и темпов его снижения у некоторых мужчин после 30 лет постепенно начинает формироваться возрастной гипогонадизм. С возрастом частота значимого снижения уровня сывороточного тестостерона у мужчин увеличивается с 7% в 40-60 лет, 21% — в 60–80 лет, до 35% — у лиц старше 80 лет. В 60-70 лет у 20% мужчин уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л. Однако, если за критерий уровня тестостерона принять свободный тестостерон, частота возрастного андрогенного дефицита у них превышает 50% [21].

При исследовании причин возникновения возрастного гипогонадизма было установлено, что с возрастом в коре головного мозга снижается ответ на импульсы, поступающие с периферических рецепторов, уменьшается количество андрогенных рецепторов в ткани полового члена и снижение пенильной чувствительности. Тестикулярный генез снижения уровня андрогенов подтверждается возрастным уменьшением количества клеток Лейдига, сосудистыми изменениями, приводящими к гипоксии и снижению продукции

тестостерона, а также уменьшением способности яичек вырабатывать необходимое количество тестостерона в ответ на хорионический гонадотропин. Наряду с этим с возрастом повышается уровень ГСПС, что вносит дополнительный вклад в снижение свободного тестостерона [22].

Диагностика гипогонадизма основывается на данных характерных жалоб, общеклинических (индекс массы тела (ИМТ), состояние кожи, соотношение мышечной и жировой ткани, пропорции скелета, наличие и степени гинекомастии) и андрологических (размеры и консистенция яичек, мошонки, полового члена, оволосение на лице и теле) осмотров.

В рекомендациях эндокринологического сообщества (ESMR) предлагается при постановке диагноза возрастного гипогонадизма учитывать сочетание клинических симптомов со снижением уровня тестостерона.

Клинические симптомы гипогонадизма многочисленны, это связано с эффектами тестостерона и его метаболитов [15,23] (табл. 1).

Для комплексной оценки различных симптомов, связанных с андроген-дефицитным состоянием, широко применяются опросники. В нашей стране, как и в других странах мира, используется опросник AMS (Aging Male Symptoms — симптомы пожилого мужчины). Этот доступный и апробированный метод подходит как для скрининга, так и для оценки эффективности лечения [24].

Основным диагностическим критерием гипогонадизма является определение уровня гормонов, в частности общего тестостерона. До настоящего времени ведутся дискуссии по поводу референсных значений для установления андроген-дефицитного состояния. Уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л (3,46 нг/мл) расценивается как признак андроген-дефицитного состояния. Поскольку тестостерон имеет циркадные ритмы (колебание до 35% в течение суток, пик секреции отмечается в утренние часы), рекомендуется определение его уровня в 8-9 часов утра. У мужчин старше 60 лет циркадный ритм тестостерона нарушен, следовательно, строгое соблюдение этих правил не требуется. В некоторых случаях целесообразно определение свободного и биодоступного тестостерона, для определения которого широко применяется метод расчета по специальным графикам-номограммам. Сегодня для расчета свободного тестостерона созданы специальные электронные калькуляторы, разработанные T. Fiers и J.M. Kaufman (доступны на <http://issam.ch/freetesto.htm>), достаточно лишь ввести значения общего тестостерона, ГСПС и альбумина. Уровень свободного тестостерона ниже 0,255 нмоль/л (60 пг/мл) также является показанием для проведения дальнейших диагностических поисков. Для определения природы гипогонадизма (первичный и вторичный) также опре-

Таблица 1. Симптомы андрогенного дефицита (по [23] с изменениями)

Вид нарушения	Клинические признаки
Расстройства сексуальной функции	Снижение либидо Эректильная дисфункция Расстройства оргазма и эякуляции Бесплодие
Вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства	Чувство жара и гиперемия лица Головокружение Нехватка воздуха Раздражительность, утомляемость Снижение памяти и внимания Нарушение сна Снижение работоспособности
Соматические нарушения	Уменьшение мышечной массы Ожирение, в частности абдоминальное Снижение плотности костной системы Увеличение молочных желез (гинекомастия) Уменьшение количества волос на лице и теле Истончение кожи Нарушение липидного и углеводного обмена Сердечно-сосудистые заболевания
Лабораторные изменения	Снижение уровня общего и свободного тестостерона Повышение уровней эстрадиола, ГСПС Анемия различной степени выраженности Повышение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП

деляется ГСПС, ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). При первичной тестикулярной недостаточности желательно проведение кариотипирования для исключения синдрома Клайнфельтера [23,25].

Кардиоваскулярные эффекты гормон-заместительной терапии

Заместительная терапия андрогенами имеет 60-летнюю историю. Так, Н.В. Thomas и R.T. Hill в 1940 году впервые успешно применили тестостерона пропионат для лечения андрогенной недостаточности у мужчин. Долгое время показаниями для применения оставались классические формы гипогонадизма, а именно врожденный или приобретенный гипогонадизм (в основном опухолевого или травматического характера). Однако в последнее время показания значительно расширились за счет распространенности терапии андрогенами в лечении возрастного гипогонадизма, а также за счет коморбидных состояний, к числу которых относится лечение сексуальных расстройств, СД, МС, остеопороза и ССЗ в сочетании с андроген дефицитным состоянием [15,22].

Терапия андроген-дефицитного состояния направлена на восполнение андрогенного дефицита. Камнем преткновения широкого назначения терапии препаратами тестостерона до сих пор является безопасность в отношении предстательной железы. Долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами онкогенеза в предстательной железе. Одна-

ко исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях повышения уровня кислой фосфатазы у больных раком предстательной железы на фоне применения препаратов тестостерона, проведенных в прошлом столетии. Сегодня доказано, что андрогенотерапия не только безопасна в отношении предстательной железы, но и, более того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжелым и агрессивным течением рака предстательной железы. Работы, проведенные в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления рака простаты в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона, а коррекция гипогонадизма с помощью препаратов тестостерона позволяет уменьшить выраженность симптомов основного заболевания, повысить качество жизни, а в ряде случаев повлиять на ее продолжительность [25].

Природный тестостерон при пероральном, сублингвальном или внутримышечном введении быстро всасывается и разрушается, следовательно, поддерживать его физиологический уровень достаточно трудно [26]. Поэтому для эффективной терапии андрогенами требуются либо лекарственные формы, обеспечивающие постоянное выделение тестостерона, либо применение его химических аналогов.

В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения за-

Таблица 2. Инъекционные формы тестостерона

Инъекционная форма тестостерона	Производитель	Правила введения
Тестостерона пропионат	Тестопин, B.M. Pharmaceuticals (Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 дня
Тестостерона буциклат	Не зарегистрирован в РФ	Вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца
Комбинация эфиров тестостерона	Сустанон, Organon (Голландия)	Вводятся внутримышечно 1 раз в 3-4 недели
Тестостерона энантат	Тестэн, B.M. Pharmaceuticals (Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 недели
Тестостерона ундеканат	Небидо, Bayer Schering (Германия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца

местительной терапии гипогонадизма. Этот перечень включает 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 [27].

Во многих странах наиболее популярны инъекционные формы эфиров тестостерона (табл. 2).

В России в настоящее время зарегистрированы комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой, что обеспечивает пролонгацию действия препарата. Тестостерона пропионат начинает действовать быстро, однако к концу первого дня эффект его практически сводится к нулю, фенилпропионат и изокапронат начинают действовать примерно через сутки, эффект продолжается до 2 нед, а самый длительно действующий капронат действует до 3-4 нед. Существенными недостатками этих препаратов являются колебания концентрации тестостерона в крови от supra- до субфизиологических, что ощущается рядом больных, а также необходимость частых инъекций.

В последние годы были созданы препараты для трансдермального использования. К ним относятся гели тестостерона и дигидротестостерона, а также пластыри. Тестостерон может быть использован в виде кристаллических имплантатов, вводимых под кожу, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 мес.

На сегодняшний день перспективным лекарственным средством для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) андрогенного дефицита является новый препарат тестостерон-ундеканат. Он обладает замедленным высвобождением действующего вещества, поэтому его можно применять в виде инъекций всего 4 раза в год. Поскольку после инъекций препарата уровень тестостерона в течение 12 нед поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии

обеспечивает значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматривающими в среднем 22 инъекции в год. Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, позволяющие отказаться от частых визитов к врачу. Клинические исследования тестостерона-ундеканата продемонстрировали его высокую эффективность [27].

Schubert M. и соавторы в широкомасштабном исследовании при сроках наблюдения до 24 месяцев проводили терапию тестостероном-ундеканатом с 12-недельными интервалами. [28]. Авторы пришли к выводу о том, что за все время исследования уровень тестостерона всегда оставался в пределах нормы, не было супрафизиологических пиков тестостерона, пациенты были эмоционально стабильны, отмечено улучшение настроения и сексуальной функции, не было отрицательного влияния на простату и гематологические параметры [28]. Zitzmann M. и соавт. [29] приводят интересные данные о том, что на фоне постоянного применения тестостерона-ундеканата наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и ГСПС, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне проводимой терапии, снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, а также увеличение минеральной плотности костной ткани при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу [29].

В 2009 году были опубликованы результаты сравнительного исследования DIMALITE study (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), в котором изучалась эффективность тестостерона у мужчин в возрасте 35-70 лет с СД 2 типа (в том числе с МС) и с низким индексом свободного тестостерона (Т/SHBG) <40% [30]. В 12-недельном исследовании изучалась динамика метаболических ФР на фоне двух видов лечения: первая группа мужчин получала рекомендации по изменению образа жизни, а во второй группе наряду с этим был назначен курс терапии тестостероном 50 мг в сутки. В целом, в обеих группах получены позитивные и статистически значимые изменения. Однако во

второй группе метаболические эффекты оказались более выраженными, а именно: индекс свободного тестостерона увеличился до нормы (40-60%), что сочеталось со снижением ИМТ на 17%, окружности талии — на 10%, концентрации гликированного гемоглобина — на 16%, триглицеридов (ТГ) — на 48% и ХС ЛПВП — на 20% [30]. А по данным M. Zitzmann и соавт. [29], инъекционная форма тестостерона-ундеканоата способствует снижению АД в среднем на 5%. Интересно, что ЗГТ с применением тестостерона улучшает симптомы стенокардии у мужчин с ИБС, а именно уменьшается выраженность депрессии сегмента ST на 1 мм [31]. Результаты серии исследований свидетельствуют, что тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличиваются диаметр коронарных артерий и толерантность к физической нагрузке [31]. Эффективность тестостерон-терапии изучена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 76 мужчин с умеренной ХСН терапия с применением тестостерона улучшила толерантность к физической нагрузке [32]. Таким образом, тестостерон улучшает функциональное состояние миокарда, а также снижает сердечно-сосудистый риск. О более значимом положительном эффекте терапии ССЗ на фоне коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют пока еще немногочисленные отечественные данные. Показан значимый рост уровня свободного и общего тестостерона на фоне ЗГТ, а также стабильное поддержание на нормальных концентрациях в дальнейшем [33]. НР: Наряду с этим отмечалось постепенное, но стабильное снижение уровней эстрадиола, ГСПС, гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ). Результаты работы показали достоверный рост уровня ХС ЛПВП, снижение уровня ОХ и ТГ в группе пациентов, получавших ЗГТ [34]. Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе от начала лечения сопровождалась достоверным снижением ИМТ [33], что согласуется с литературными данными о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения — основного критерия МС [28-30]. На фоне ЗГТ у пациентов отмечалось улучшение клинической симптоматики.

Консенсус по диагностике и лечению мужчин с коморбидным состоянием

Очевидно, что метаболические ФР, в частности МС, выступают в качестве объединяющего звена между ССЗ и андроген-дефицитным состоянием, что в совокупности влияет на продолжительность и качество жизни мужчин трудоспособного возраста.

Однако неверно полагать, что все мужчины, имеющие ССЗ и/или андрогендефицитное состояние, имеют

МС. Мы также не можем утверждать и обратного. МС не всегда ассоциируется с ССЗ и/или андроген-дефицитным состоянием, поскольку эти нарушения имеют полиэтиологическую природу. В связи с этим требуется разработка единой стратегии диагностики, в том числе дифференциальной диагностики и коррекции сочетанной патологии [34].

Прежде всего, необходимо выделить пациентов, относящихся к группе высокого риска — это мужчины с наличием следующих нарушений: ожирение, АГ, СД, жировая дистрофия печени, подагра, ИБС, хроническая почечная недостаточность, бесплодие, остеопороз и ЭД. Во время беседы с пациентами наряду с выяснением образа жизни, вредных привычек, наследственной отягощенности необходимо анкетирование по опроснику AMS и МИЭФ (Международный индекс эректильной функции). Клинический осмотр и инструментальные исследования включают в себя данные не только физикального осмотра, но и осмотра мочеполовой системы (размеры и консистенция яичек, мошонки, полового члена, оволосение на лице и теле), измерения АД, частоты сердечных сокращений, окружности талии и регистрации ЭКГ в покое. Лабораторные исследования включают в себя определение параметров липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП) натошак, проведение перорального теста толерантности к глюкозе, определение уровня общего и свободного тестостерона (в некоторых случаях определяются уровни ГСПС, ЛГ и ФСГ). Определение суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE позволяет оценивать как значение прогнозируемого риска развития фатальных случаев сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет, так и тактику подбора медикаментозной коррекции. Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска необходимо определение следующих показателей — возраст, статус курения, уровень АД и ОХС [22].

В зависимости от наличия тех или иных нарушений, а также их сочетаний авторами предлагается применение различных тактик лечения:

- пациентам с установленным первичным гипогонадизмом с ССЗ и/или несколькими ФР в первую очередь назначают ЗГТ для достижения нормального гормонального уровня и снижения выраженности симптоматики. В дальнейшем с целью лечения ССЗ (и коррекции ФР ССЗ) эту группу пациентов следует направить к кардиологу или терапевту. Для достижения целевых уровней основных ФР применяются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, включая антигипертензивную, липидснижающую, антигипергликемическую терапию;
- пациенты с вторичным гипогонадизмом и ССЗ (или несколькими ФР ССЗ) нуждаются в

комплексном подходе и лечении со стороны врачей урологов, эндокринологов и кардиологов. Целью проведения такой терапии должно быть устранение причин гипогонадизма, нормализация гормонального статуса, коррекция ФР ССЗ и предотвращение сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Приведенные данные крупномасштабных исследований убедительно продемонстрировали взаимосвязь

пола, гормонального статуса и развития ССЗ. Было показано, что метаболические нарушения являются доминирующими ФР среди мужчин с наличием высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Существует патогенетическая связь между андроген-дефицитным состоянием и МС у мужчин. Позитивные кардиометаболические эффекты ЗГТ служат одним из подтверждений этой гипотезы.

Таким образом, возрастной гипогонадизм следует рассматривать как междисциплинарную проблему.

Литература

1. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2 (3): 17-21.
2. Suárez-García I., Sethi D., Hutchings A. Mortality due to injuries by place of occurrence in the European region: analysis of data quality in the WHO mortality database. Inj Prev 2009;15(4):275-7.
3. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. Diabetes Care 2000;23(7):912-8.
4. Sullivan J.M. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in postmenopausal women. Eur Heart J 1996;17 Suppl D:32-7.
5. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. Aging Male 2002;5(2):98-102.
6. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb 1994;14(5):701-6.
7. Siemińska L., Wojciechowska C., Swietochowska E. et al. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. Med Sci Monit 2003;9(5):CR162-6.
8. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. Circulation 2004;109(17):2074-9.
9. Svartberg J., von Mühlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. Eur J Endocrinol 2004;150(1):65-71.
10. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74(4):1729-33.
11. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(2):682-5.
12. Kaplan S.A., Meehan A.G., Shah A. J Urol 2006;176(4 Pt 1):1524-7.
13. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания. РМЖ 2008;16 (спец-выпуск):17-21.
14. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. Endocr Pract 2002;8(6):440-56.
15. Jockenhovel F. Testosterone supplementation: What and how to give Aging Male 2003;6(3):200-6.
16. Morales A., Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism of males. Official recommendations of IS-SAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male 2002;5(2):74-86.
17. Калинин С.Ю., Козлов Г.И., Вадов В.В. Клиника, диагностика и лечение эректильной дисфункции, обусловленной возрастным дефицитом андрогенов (синдрома PADAM) у мужчин. Сексология и сексопатология 2003;(5):2-4.
18. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):5920-6.
19. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006;60(7):762-9.
20. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогенодефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. М.; 2008.
21. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. Врачебное сословие 2006;(5-6):50-3.
22. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения. Фарматека 2007;(11):38-43.
23. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Александрия Л.А. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.; 2007.
24. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49(6):822-30.
25. Калинин С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин. Лечащий врач 2009;(1):10-3.
26. Winters S.J. Current status of testosterone replacement therapy in men. Arch Fam Med 1999;8(3):257-63.
27. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Дефицит тестостерона и соматическая патология. Лечащий врач 2006;(10):12-6.
28. Schubert M., Minnemann T., Hübler D. et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5429-34.
29. Zitzmann M., Erren M., Kamischke A. et al. Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(12):6603-8.
30. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. J Androl 2009;30(6):726-33.
31. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. Heart 2004;90(8):871-6.
32. Pugh P.J., Jones R.D., West J.N. et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart 2004;90(4):446-7.
33. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов. Тер архив 2007; 79(10): 50-53.
34. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. М.; 2008.

Поступила 10.12.2009

Принята в печать 02.04.2010