

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹,
А.А. Павловичев¹, Р.А. Тхагапсоева¹

¹ Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

² Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии с курсом клинической андрологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва

Представлено современное состояние проблемы гипогонадизма, в частности его возрастной формы; рассмотрена роль этого состояния в развитии нарушений сексуальной функции у мужчин. Обсуждаются взаимосвязи гипогонадизма с общесоматической патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет типа 2, метаболический синдром. Рассмотрены препараты тестостерона, в настоящее время используемые для лечения гипогонадизма и эректильной дисфункции. Подробно обсуждается проблема безопасности заместительной гормональной терапии с использованием препаратов тестостерона, прежде всего ее влияние на риск развития рака предстательной железы.

Ключевые слова: гипогонадизм, эректильная дисфункция, андрогены, тестостерон, рак предстательной железы, простатспецифический антиген

В последнее время у больных эректильной дисфункцией (ЭД) все большее внимание уделяется гормональным нарушениям, которые могут быть связаны как с сопутствующими заболеваниями, так и с возрастными изменениями.

Некоторые перекрестные [1, 2] и долговременные [3] исследования позволили установить, что уровень тестостерона (ТС) у мужчин с возрастом снижается. По данным Vermeulen А. и соавт., в здоровой популяции средний уровень общего ТС в плазме крови мужчин существенно не меняется до 50–55 лет, а затем ежегодно снижается на 1 % [4]. Однако в настоящее время признается, что возрастное снижение уровня ТС может происходить значительно раньше (начиная с 30 лет), чем предполагалось ранее [5].

По данным Массачусетского исследования, начиная с третьей декады жизни ежегодное снижение уровня общего ТС у мужчин составляет 1,6 %, свободного ТС – 2,8 %, а содержание глобулина, связывающего половые гормоны, увеличивается на 1,3 % в год [6]. Помимо индивидуальных особенностей и половой конституции на наступление возрастного гипогонадизма значительное влияние оказывают тяжелые соматические заболевания, которые могут ускорять сроки наступления андропаузы на 5–7 лет.

Из их числа основное значение имеют артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), метаболический синдром (МС) и ожирение [7–9]. Однако, по другим данным, возрастное снижение уровня ТС не зависит от наличия хронических заболеваний [5].

По результатам разных исследований, распространенность гипогонадизма и ЭД колеблется от 1,7 [10] до 35,0 % [11, 12]. Кроме того, от 6 до 45 % стареющих мужчин с ЭД могут иметь пограничные уровни ТС или другие гормональные отклонения, например повышенный уровень эстрадиола (ЭС), способствующий снижению соотношения ТС/ЭС [13, 14].

Андрогенами и их влиянием на половую функцию у мужчин заинтересовались еще в древности. Было известно, что кастрация у маленьких мальчиков предотвращает наступление половой зрелости, сопровождается отсутствием волос на теле и подбородке, распределением жировых отложений по женскому типу и высоким тембром голоса. При более поздних сроках кастрации относительно полового созревания она снижала сексуальное либидо евнуха, делала его инфертильным, но не обязательно лишала его эрекции [15].

И все же пионером в этой области знаний был французский невролог и физиолог Чарльз Эдуард Броун-Секар (1817–1894). Доказывая предположе-

ние о снижении функции яичек у стариков, он в возрасте 72 лет провел себе процедуру омоложения путем подкожного введения экстрактов яичек собак и морской свинки, после чего отметил значительный прилив сил, улучшение умственной активности и аппетита [16]. Его работа послужила началом массового увлечения препаратами из тестикул животных в конце XIX – начале XX веков.

Итак, XX век ознаменовался рождением науки о гормонах – эндокринологии. Слово “гормон” было введено в 1905 г. британским физиологом Эрнстом Старлингом. ТС стал первым гормоном, который удалось определить в организме и измерить количественно, но долгое время его не удавалось синтезировать из-за сложного состава молекулы. Это удалось сделать в 1935 г. сразу несколькими учеными: Эрнсту Лакеру [17], Адольфу Бутенанту [18] и Леопольду Руцику [19]. Последние двое в 1939 г. получили Нобелевскую премию за это открытие.

На сегодняшний день известно, что андрогены влияют на рост, развитие и функционирование мужской репродуктивной системы [20]. Подавляющее количество андрогенов (98 %) синтезируется и секретруется яичками (в клетках Лейдига) под влиянием лютеинизирующего гормона, и лишь незначительная их часть (2 %) про-

дуцируется надпочечниками в виде дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона.

Существует три основных пути метаболизма ТС в организме человека. В цитоплазме клеток и клеточных ядрах андрогензависимых органов (предстательная железа – ПЖ, придаток яичка, семенные пузырьки, кожа) ТС под влиянием 5 α -редуктазы превращается в активный метаболит – дигидротестостерон (ДГТС), который и вызывает основные андрогенные эффекты [20]. Под действием фермента ароматазы ТС в молочных железах, головном мозге, мышечной и жировой ткани трансформируется в ЭС. Ослабление биологической активности ТС происходит под воздействием 5 β -редуктазы с превращением его в 5 β -ДГТС и этиохоланолон, а также образованием неактивных сульфатов и глюкуронидов в печени.

ТС и ДГТС реализуют свои эффекты, связываясь с внутриклеточными рецепторами [21]. В ядре ТС активирует синтез РНК и белков. Эффект наступает на уровне транскрипции: ТС стимулирует образование матричной и рибосомной РНК, а также активность фермента РНК-полимеразы. В рамках стимуляции белкового синтеза происходят увеличение образования структурных белков, активация ферментов цикла Кребса, дыхательной цепи, β -глюкоронидазы и аргининазы. ТС и ДГТС связываются с одним и тем же рецептором, расположенным на X хромосоме (Xq 11-12), аффинность которого для ТС значительно меньше, чем для ДГТС [22].

Если влияние андрогенов на либидо у мужчин известно давно [23], то их воздействие на эректильную функцию до конца не установлено. Многие исследователи отмечают, что андрогены играют в ее физиологии незначительную или пассивную роль. Однако есть данные, что андрогены чрезвычайно важны для эрекции у людей [24]. Эти противоречия могут быть связанными с существенными различиями клинических исследований по дизайну, использовавшимся методам и популяциям пациентов. Основу для понимания физиологии эрекции

и роли, которую играют андрогены в этом процессе, дают экспериментальные исследования на животных.

В одной из таких работ установлено, что при андрогенной депривации в половом члене происходят следующие изменения: дегенерация и апоптоз гладкомышечных клеток с последующим фиброзом кавернозных тел; снижение экспрессии эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы; уменьшение артериального притока и увеличение венозного оттока от кавернозных тел; повышение чувствительности к медиаторам вазоконстрикции; снижение NO опосредованного расслабления гладкой мускулатуры при сексуальной стимуляции; снижение экспрессии фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) [25]. После орхэктомии в гладкой мускулатуре и подбололочном пространстве полового члена у животных обнаруживались клетки, похожие на адипоциты. Данные изменения в структуре кавернозной ткани сопровождалось сниженным эректильным ответом при стимуляции тазового нерва. Присутствие адипоцитов в подбололочном пространстве кавернозных тел приводит к венозной утечке после орхэктомии или при гипогонадизме, что проявляется веноокклюзивной ЭД [26].

Поэтому не случайно в исследовании Moreno S. и соавт. (2009), включившем 121 пациента (возраст – 53,9 \pm 10,6 года) с болезнью Пейрони, обнаружена связь между уровнем ТС и степенью искривления полового члена. При этом дефицит общего ТС был выявлен у 74,4 % пациентов, а свободного – у 71,1 % [27]. Интересные данные представили Yassin A.A. и соавт., проводившие лечение с применением Небидо (ТС ундеканоат) у мужчин с гипогонадизмом, страдавших ЭД [28]. По результатам фармакодоплеро- и кавернозографии, у всех больных были выявлены признаки веноокклюзивной ЭД. Через 3 месяца после начала лечения 5 мужчин отметили значительное улучшение эректильной функции. При проведении контрольной фармакокавернозографии признаки венозной утечки отсутствовали. Таким образом, лечение с применением андрогенов привело к структурным изменениям

ткани кавернозных тел, что позволило восстановить нарушенный веноокклюзивный механизм.

Андрогенная недостаточность также связана со структурными изменениями в кавернозных нервах, приводящая к их атрофии [29]. Исследования, проведенные Meusburger S.M. и Keast J.R., доказали потенциальную роль андрогенов в поддержании структуры и функции многих тазовых ганглионарных нейронов, в частности то, что ТС является ключевым фактором в созревании и функционировании терминального аксона, экспрессии нейропептидов в семьявносящих протоках [30]. Rogers R.S. и соавт. показали, что при кастрации у крыс изменяется ультраструктура дорзального нерва, приводящая к снижению интракавернозного давления и потере эректильной функции. На фоне лечения ТС у этих животных восстанавливались структура миелиновой оболочки нервных волокон и интракавернозное давление [31].

Обращает на себя внимание частая взаимосвязь гипогонадизма и ЭД с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД, МС, дислипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и ожирением. Отмечена связь между низким уровнем свободного ТС и нарушением расслабления гладкомышечных клеток в ответ на вазоактивные стимулы [32], что может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклерозом сосудов [33]. Есть данные о положительных гемодинамических эффектах ТС, связанных с расширением коронарных, аортальных, брахиальных сосудов за счет активации эндотелийзависимых механизмов [34, 35]. Показано, что ТС играет защитную роль при повреждении эндотелия сосудов, стимулируя эндотелиальную репликацию и эндотелийзависимую сосудистую релаксацию [36]. В ряде исследований по оценке эффективности терапии андрогенами при ИБС отмечено благоприятное действие ТС на коронарные сосуды, сопоставимое с эффектами антиангинальных препаратов [35, 37, 38]. Имеются данные о положительном влиянии свободного ТС на кавернозные артерии у пациентов с органической ЭД, которое

связано с его прямым вазодилатирующим эффектом. Aversa A. и соавт. продемонстрировали прямой эффект ТС на NO-зависимую вазодилатацию без влияния на либидо [32].

Представленные выше данные не вполне согласуются с широко распространенным мнением, согласно которому андрогены оказывают атерогенный эффект и способствуют развитию ИБС. Действительно установлено, что андрогены влияют на липиды сыворотки крови, снижая содержание липопротеидов высокой плотности и повышая уровни триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [39]. В то же время показано, что при низком уровне андрогенов увеличивается риск развития ИБС и висцерального ожирения [40, 41], а у мужчин с ИБС по сравнению со здоровыми определяется низкий уровень ТС в плазме. Другие исследователи не обнаружили прямой связи между уровнем ТС и возникновением ИБС [37, 42].

Следует также отметить, что гипогонадизм является одной из причин развития инсулинорезистентности. У мужчин с низким уровнем ТС часто развивается снижение чувствительности тканей к инсулину, а в дальнейшем – и СД типа 2 [43, 44]. Поэтому андрогенная депривация при раке ПЖ (РПЖ) ассоциируется с повышенным риском развития СД типа 2, ИБС, инфаркта миокарда или ухудшением течения уже имеющегося диабета. Мао J. и соавт. (2008) изучали индекс инсулинорезистентности, гормональные и биохимические показатели крови, уровень С-реактивного белка у 21 мужчины (от 15 до 30 лет) с гипогонадотропным гипогонадизмом до и после 9-месячной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратами ТС. Авторы пришли к выводу, что краткосрочная терапия андрогенами у молодых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом значительно повышает чувствительность к инсулину и уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Другие исследования также показали благоприятный эффект ТС на чувствительность тканей к инсулину [46], хотя некоторые из них не подтвердили этот факт [47].

Zhang X.H. и соавт. экспериментально показали, что СД у кроликов и крыс приводит к снижению концентрации ТС в плазме крови и атрофии андрогензависимых желез и органов [25]. Применение ТС у таких животных приводило к увеличению экспрессии ФДЭ-5, усилению синтеза эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы, повышению чувствительности к расслабляющим стимулам и быстрому реагированию на силденафил *in vivo*.

По данным многих авторов, уровень ТС обратно пропорционален количеству абдоминального жира и уровню инсулина в плазме. Гипоандрогенемия предопределяет развитие висцерального ожирения у мужчин, вызывает артериальную гипертензию, увеличивает уровни глюкозы, триглицеридов, холестерина в крови [48].

Пока еще не вполне ясно, что первично: низкий уровень ТС вызывает висцеральное ожирение или, наоборот, избыток жировой ткани приводит к снижению уровня ТС [49]? В полной мере это относится и к взаимосвязи гипогонадизма с МС [29].

Многие исследователи полагают, что восстановление уровня ТС до нормальных значений у мужчин с висцеральным ожирением может привести к уменьшению количества жира, снижению вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2 [50, 51]. Однако далеко не во всех исследованиях ЗГТ сопровождалась уменьшением массы жировой ткани [52, 53]. Следует отметить, что нередко ожирение возникает у мужчин без гипогонадизма, но по мере его прогрессирования происходит снижение уровня ТС. Ферменты избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращают ТС в ЭС, подавляющий функцию гипофиза. Это и приводит к снижению продукции ТС в яичках [20].

Таким образом, все представленные выше данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между гипогонадизмом, инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, ожирением и дислипидемией. Все эти состояния тесно связаны между собой, причем развитие одного из них способствует возникновению других. Также обра-

щает на себя внимание высокая распространенность гипогонадизма и ЭД при МС [54]. С другой стороны, лечение ТС благотворно влияет на все основные компоненты МС – инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, ожирение [51, 55].

В последние годы активно обсуждается связь между гипогонадизмом и симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Haider A. и соавт. (2009) изучали влияние ЗГТ Небидо на СНМП и компоненты МС. В исследование вошли 95 мужчин с гипогонадизмом и МС. По мере уменьшения проявлений МС снижались показатели шкалы IPSS, объем остаточной мочи, уровень С-реактивного белка. Имелась определенная корреляция между окружностью талии и объемом остаточной мочи. Авторы пришли к выводу, что лечение ТС оказывает благоприятное влияние как на МС, так и на СНМП [56].

Ослабление СНМП при терапии ТС наблюдалось и в исследовании Калинин С. и соавт. (2008), в которое были включены 30 пациентов с гипогонадизмом и СНМП. В качестве терапии 10 больных получали Андрогель (3 месяца), 20 – Небидо (6 месяцев). Был сделан вывод, что ЗГТ препаратами ТС улучшает оценку по шкале IPSS и уменьшает выраженность СНМП [57]. Однако в другом исследовании (Такао Т. соавт., 2009) 3-месячная терапия ТС при возрастном гипогонадизме не оказывала эффекта на СНМП [58].

Некоторые авторы оценивали влияние терапии ТС на отношения с половым партнером. Conaglen J. и соавт. (2009) в своей работе продемонстрировали, что терапия препаратами ТС у больных гипогонадизмом оказывает положительный эффект на сексуальную функцию обоих половых партнеров [59].

Основной целью ЗГТ ТС являются достижение концентрации ТС в плазме, максимально приближенной к физиологическим значениям, а также коррекция клинических проявлений андрогенодефицита [60]. Назначение препаратов ТС показано только больным с клиническими и лабораторными признаками гипогонадизма. Если

у пациента нет соответствующей симптоматики, значит, у него нет гипогонадизма. Кроме того, ЗГТ будет эффективной только при действительно сниженном уровне ТС.

Противопоказаниями к ЗГТ препаратами ТС являются: РПЖ или подозрение на его наличие, повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) > 3 нг/мл, эритроцитоз (гематокрит > 50 %), гиперкоагуляция, криминальное сексуальное поведение, очень выраженные СНМП (IPSS > 19 баллов), сердечная недостаточность III и IV функциональных классов, нелеченое обструктивное апноэ сна [61, 62].

На сегодняшний день для клинического применения доступны различные формы препаратов ТС, включая пероральные, внутримышечные, трансдермальные, а также содержащие ТС-имплантируемые гранулы.

Пероральные препараты ТС имеют крайне ограниченное применение. Это связано как со значительной вариабельностью их фармакокинетических показателей, обусловленной выраженным печеночным метаболизмом, так и с высокой частотой развития побочных эффектов, включая изменения липидного профиля, развитие холестатической желтухи и аденом печени.

Среди препаратов ТС для наружного применения выделяют пластыри и гели. Первые из них были предложены в начале 1990-х гг. и предназначались для аппликаций на кожу мошонки. Помимо неудобств, связанных с фиксацией, применение подобных пластырей сопровождается повышенным уровнем ДГТС в крови, что объясняется восстановлением вводимого ТС 5 α -редуктазой, содержащейся в коже мошонки. Этому недостатку лишены пластыри для применения на других участках кожи, однако они часто (\approx 32 % случаев) вызывают местное раздражение, а у 12 % пациентов развивается аллергический дерматит. ТС-содержащие гели реже вызывают раздражение кожи и позволяют добиться адекватных уровней гормона в крови. Предложена также форма для аппликации на слизистую оболочку щеки.

Первое исследование инновационной назальной формы ТС провели

Mattern С. и соавт. (2008). Мужчины с уровнем общего ТС $130,8 \pm 87,4$ нг/дл получали однократную дозу назального ТС (7,6; 15,2 или 22,8 мг), мужчины с тяжелой формой гипогонадизма (общий ТС < 50 нг/дл) получали назальный ТС (7,6 мг) дважды или трижды в день в течение 2 недель. Нормальная концентрация ТС была достигнута во всех группах, но только при трехкратном применении в день изменения были достоверными ($p < 0,05$). Уровень ДГТС не превышал норму, побочные эффекты были незначительными. Таким образом, назальный ТС может безопасно назначаться мужчинам и приводить к повышению концентрации гормона до физиологического уровня [63].

В настоящее время продолжается разработка препаратов ТС, имплантируемых подкожно в форме гранул и микрокапсул. Характеризуясь значительной длительностью действия (до 6 месяцев), они имеют существенные недостатки, основным из которых является необходимость проведения хирургического вмешательства при их установке и удалении.

Широкое применение в современной клинической практике получили препараты ТС для внутримышечного введения. В большинстве случаев они обеспечивают максимальную концентрацию в плазме крови в течение 72 часов после введения. В течение последующих 1,5–3,0 недель уровень ТС прогрессивно снижается. Наиболее часто применяют масляные растворы ТС энантата или ципионата, которые вводят в дозах от 200 до 400 мг каждые 3–4 недели. Главным недостатком подобных препаратов являются значительные колебания уровня ТС в крови при их применении. Причем в первые дни после введения уровень ТС часто значительно превышает физиологические значения.

С целью преодоления этих недостатков, а также для обеспечения более удобного режима применения был разработан ТС ундеканоат для внутримышечного введения (Небидо, Bayer Schering Pharma). Препарат имеет уникальные фармакокинетические характеристики. При его применении стабильный уровень ТС в пределах физи-

ологических значений достигается в течение трех дней после введения и сохраняется около 12 недель. Поэтому интервал между внутримышечными инъекциями Небидо (10–14 недель или 4 раза в год) в 5 раз превышает таковой для ТС энантата или ципионата (2–3 недели или 17–26 инъекций в год).

В последние годы опубликованы исследования по оценке эффективности пролонгированного ТС ундеканоата. На основании результатов лечения 130 мужчин с гипогонадизмом Morgentaler А. и соавт. (2008) пришли к выводу, что внутримышечная инъекция ТС ундеканоата в стандартной дозировке обеспечивает нормальный уровень андрогенов в крови на протяжении 10 недель [64].

Контроль над проведением ЗГТ препаратами ТС подразумевает оценку клинического ответа и достижение целевого уровня ТС в плазме крови. Необходимо провести исследование ПСА, пальцевое ректальное исследование и определить уровень гематокрита перед началом лечения, через 3 и 6 месяцев, а затем – каждые 6 месяцев. Если уровень ПСА растет более чем на 0,75 нг/мл в год, рассматривается необходимость проведения биопсии. Ежегодно необходимо определять липидный спектр крови [65].

Влияние терапии ТС на предстательную железу, по мнению Vasaria S. и соавт., состоит в возрастании риска развития доброкачественной гиперплазии ПЖ, увеличении объема ПЖ, кратковременном увеличении уровня ПСА, стабилизирующемся при продолжительном лечении, стимуляции роста не диагностированных ранее опухолей [66]. Однако в других работах четкой связи между риском развития РПЖ и уровнем андрогенов не обнаружено. Marks L.S. и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния терапии ТС на ПЖ у 44 мужчин с гипогонадизмом (уровень ТС менее 10,4 нмоль/л) в возрасте от 44 до 78 лет. В течение 6 месяцев больные 1-й группы получали ТС энантат по 150 мг 1 раз в 2 недели, а 2-й – плацебо. Всем пациентам до и после лечения выполняли биопсию ПЖ и изучали изменение уровня

ТС и ДГТС в ее ткани, гистологию, биомаркеры, экспрессию генов эпителиальных клеток. Отмечено достоверное повышение уровня ТС в плазме крови до нормальных значений в основной группе. Уровни ТС и ДГТС в ткани ПЖ достоверно не изменились. Динамика объема ПЖ, уровня ПСА, показателей урофлоуметрии была минимальной [67].

Основные опасения при назначении препаратов ТС связаны с возможной стимуляцией роста очагов РПЖ. Эта точка зрения основана на том, что РПЖ – гормональнозависимая опухоль, основным методом лечения которой при невозможности радикального удаления является оперативная или медикаментозная кастрация. Однако эти опасения не нашли подтверждения в проведенных исследованиях, которые не выявили повышения уровня ПСА выше нормальных значений и увеличения частоты РПЖ у мужчин, получавших ЗГТ препаратами ТС. Так, в исследование Coward R.M. и соавт. (2009) вошел 81 мужчина с гипогонадизмом, наблюдавшийся в течение 6–144 месяцев (в среднем – 33,8 месяца) после начала ЗГТ препаратами ТС. Все больные имели нормальный уровень ПСА до лечения. У 4 (4,9 %) мужчин в среднем через 32,5 (22–41) месяца после начала терапии тестостероном развился РПЖ. Рост ПСА составил к 18 месяцам 1,8 нг/мл, к 36 – 3,2 нг/мл. У мужчин без РПЖ (95,1 %) ПСА в течение 5 лет значительно не увеличивался [68]. Эти данные подтверждены исследованием Raynaud J.P. и соавт., включившем 200 пациентов с первичным и вторичным гипогонадизмом, которым проводили ЗГТ препаратами ТС. Из них 50 больных продолжали лечение в течение 5 лет. Ни у одного исследуемого пациента РПЖ выявлен не был. По данным тех же авторов, вероятность развития РПЖ у больных, получающих препараты тестостерона по поводу гипогонадизма, ниже, чем у эугонадных мужчин, которые не получали препараты ТС [69].

Ранее считалось, что наличие РПЖ, а также инфравезикальной обструкции, связанной с доброкачественной гиперплазией ПЖ, является абсолютным противопоказанием к проведе-

нию ЗГТ препаратами ТС. Однако в 4 крупномасштабных исследованиях ЗГТ биохимический рецидив после лечения РПЖ наблюдался лишь у одного больного. Обобщенные данные показывают, что терапия ТС не увеличивает риска развития РПЖ [70].

Khega M. и соавт. провели раннюю ЗГТ препаратами ТС для профилактики ЭД после радикальной простатэктомии (РПЭ). В это пилотное исследование они включили 6 пациентов с гипогонадизмом, неопределяемым ПСА и негативным хирургическим краем резекции после РПЭ. Эти больные получали препараты ТС через месяц после РПЭ на протяжении 5,3 месяца с последующим наблюдением в течение 3,5 месяцев. Значимого повышения ПСА выявлено не было. Уровень ТС повысился с 233 до 459 нг/дл (с 8 до 16 нмоль/л; $p < 0,05$). Спустя 6 месяцев после РПЭ 66 % больных имели эрекцию, достаточную для проведения полового акта, в сравнении с 12 % в контрольной группе, не получавшей ЗГТ. Авторами был сделан вывод, что после РПЭ терапия ТС предупреждает ЭД, но данная проблема требует дальнейшего изучения [71]. В другой работе Khega M. и соавт. (2009) исследовали 57 больных после РПЭ по поводу РПЖ с неопределяемым ПСА и негативным хирургическим краем резекции (возраст – 53–83 года, в среднем – 64 года), получавших терапию препаратами ТС 13 месяцев и наблюдавшихся на протяжении 36 месяцев. Уровень общего ТС у них возрос с 255 до 459 нг/дл ($p < 0,001$). На фоне проводимой терапии ни у одного из пациентов не наблюдался биохимический рецидив РПЖ. Был сделан вывод, что терапия препаратами ТС эффективно повышает его уровень у больных гипогонадизмом после РПЭ, не влияя на уровень ПСА [72].

Morales A. и соавт. исследовали 5 мужчин с гипогонадизмом после наружной лучевой терапии по поводу РПЖ и назначения им ЗГТ препаратами ТС в течение 6–27 (в среднем – 14,5) месяцев. У всех пациентов наблюдалось уменьшение выраженности симптомов гипогонадизма, двое мужчин отметили улучшение качества эрекции. Только у одного больного

имело место транзиторное повышение уровня ПСА, но не выше 1,5 нг/мл [73].

В исследовании Sarosdy M.F. и соавт. 31 мужчина с гипогонадизмом через 2 года после брахиотерапии по поводу РПЖ получал препараты ТС от 0,5 до 8,5 лет (в среднем 4,5 года). Уровень общего ТС увеличился с 188 до 498 нг/дл. Все пациенты отметили уменьшение выраженности симптомов гипогонадизма. Только у одного больного отмечено транзиторное повышение уровня ПСА. После лечения 74,2 % больных имели средние показатели ПСА $< 0,1$ нг/мл, 96,7 % $< 0,5$ нг/мл и 100 % < 1 нг/мл. По мнению авторов, у больных гипогонадизмом после брахиотерапии использование ЗГТ препаратами ТС возможно, но при этом требуется определенная осторожность [74].

Интересные данные недавно были представлены Morgentaler A. и соавт. (2009). Из 13 больных РПЖ (средний возраст – 63 года) 6 человек получали препараты ТС до биопсии в течение 8–240 месяцев (в среднем – 28,5 месяцев) и затем продолжили ЗГТ, а 7 пациентов начали терапию препаратами ТС после постановки диагноза РПЖ и получали ТС в среднем 12,7 месяца (3–34 месяца). Первичная биопсия выявила индекс Gleason 6 у всех больных. Уровень общего ТС возрос с 342 до 777 нг/дл, свободного – с 8 до 25 пг/мл, а уровень ПСА снизился с 4,9 (0,6–15) до 3,9 (0,9–9,2) нг/мл ($p = 0,09$). Повторная биопсия, выполненная у 6 больных, не выявила РПЖ в четырех случаях (включая простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени), Gleason 6 – у 1-го и Gleason 7 (3 + 4) – у 1-го пациента. Таким образом, ЗГТ препаратами ТС на протяжении 12 месяцев при нелеченом РПЖ не привела к увеличению уровня ПСА или прогрессированию при повторной биопсии простаты [75].

Следует отметить, что терапия препаратами ТС хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются неустойчивость настроения или либидо, полицитемия (особенно у пожилых мужчин), воздействие на печень и уровень холестерина, реакция на месте

нанесения и потенциальный риск передачи ТС партнеру (при применении гелей) [65, 76, 77].

В будущем возможности терапии гипогонадизма могут быть расширены. Изучается возможность применения с этой целью ДГТС, человеческого хорионического гонадотропина, ингибиторов ароматазы и кломифена. Несколько новых препаратов (селективные модуляторы рецепторов андрогенов и 7 α -метил-19-нортестостерон) используются для изучения рецепторов

андрогенов в специфических тканях. Все это может привести к разработке новых методов лечения гипогонадизма, увеличению эффективности и безопасности уже существующих средств терапии [78].

Таким образом, андрогены являются естественными стимуляторами сексуальной функции у мужчин, способствующими ее поддержанию. Достаточный уровень ТС необходим для возникновения сексуального влечения, эякуляции, сексуального кон-

такта и наличия эрекций во время сна, которые имеют трофическое значение для полового члена. Недостаточное улучшение эректильной функции у мужчин с гипогонадизмом при восстановлении физиологического уровня ТС в крови может быть связано с сопутствующими сосудистыми заболеваниями. Поэтому у больных ЭД и гипогонадизмом более обоснованным можно считать проведение комбинированной терапии с применением андрогенов и ингибиторов ФДЭ-5.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: A cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750–54.
- Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:289–309.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410–13.
- Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5(2):98–102.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724–31.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016–25.
- Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res* 2003;15(Suppl. 4):S14–20.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462–68.
- Guay AT, Velasquez E, Perez JB. Characterization of patients in a medical endocrine-based center for male sexual dysfunction. *Endocr Pract* 1999;5:314–21.
- Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002;168:615–20.
- Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, et al. Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:963–69.
- Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: The role for testosterone therapy. *Int J Impot Res* 2003;15(Suppl. 4):S9–S13.
- Aversa A, Bruzziches R, Greco EA, et al. Possible involvement of gonadal steroids in determining erectile response to pharmacorection test in men with erectile dysfunction. *Int J Sex Reprod Med* 2006;13:3–9.
- Morley JE. Impotence. *Am J Med* 1986;80:897–905.
- Малколм Каррузерс. Революция тестостерона. М., 2005. 224 с.
- Brown-Sequard CE. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 1889;2:105–07.
- David K, Dingemans E, Freud J, et al. Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem* 1935;233:281–82.
- Butenandt FJ, Hanish G. Über Testosteron. Umwandlung des Dehydroandrosterons in Androstendiol und Testosteron: ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin Hoppe-Seylers. *Z Angew Chem* 1935;237:89–98.
- Ruzicka L, Wettstein A. Synthetische Darstellung der Testishormone, Testosteron (Androsten 3 on 17-ol). *Helv Chim Acta* 1935;18:1264–75.
- Mooradian AD, Morey JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrinol Rev* 1987;8:1–28.
- Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev* 2002;23:175–200.
- Aversa A, Bruzziches R, Spera G. A rationale for the use of testosterone "salvage" in treatment of men with erectile dysfunction failing phosphodiesterase inhibitors. *Endocrinologist* 2005;15:99–105.
- Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, et al. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for venoocclusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005;26:242–48.
- Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med* 2005;2:759–70.
- Zhang XH, Filippi S, Morelli A, et al. Testosterone restores diabetes-induced erectile dysfunction and sildenafil responsiveness in two distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med* 2006;3:253–64.
- Traish AM, Park K, Dhir V, et al. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861–68.
- Moreno S, et al. ESSM Today 2009; 17:5(#778).
- Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med* 2006;3:727–35.
- Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Testosterone and erectile function: an unresolved enigma. *Eur Urol* 2007;52:26–28.
- Meusburger SM, Keast JR. Testosterone and nerve growth factor have distinct but interacting effects on structure and neurotransmitter expression of adult pelvic ganglion cells in vitro. *Neuroscience* 2001;108:331–40.
- Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, et al.

- Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* 2003;15:26–37.
32. Aversa A, Isidori AM, De Martino MU. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilatation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2000;53:517–22.
 33. Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003;157:25–31.
 34. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al. *Circulation* 1996;94:2614–19.
 35. 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.
 36. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006;50:940–47.
 37. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183–217.
 38. Wynne FL, Khalil RA. *J Endocrinol Invest* 2003;26:181–86.
 39. Svartberg J. Should men be treated with testosterone? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(7):879–82.
 40. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens. *Aging Male* 2006;9(2):75–79.
 41. Rosano GM. Androgens and coronary artery disease. A sex-specific effect of sex hormones? *Eur Heart J* 2000;21:868–71.
 42. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24(3):313–40.
 43. Siu SC, Lo SK, Wong KW, et al. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:732–38.
 44. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23(4):490–94.
 45. Mao JF, Wu XY, Li NS, et al. Testosterone replacement in hypogonadotropic hypogonadal young male improves insulin sensitivity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(36):2550–52.
 46. Schroeder ET, Zheng L, Ong MD, et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4863–72.
 47. Liu PY, Wishart SM, Celemajer DS, et al. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):55–66.
 48. Pritchard J, Despres JP, Gagnon J, et al. Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids before and after long-term overfeeding in identical twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3277–84.
 49. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens. *Aging Male* 2006;9(2):75–79.
 50. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):239–50.
 51. Makhida N, Shah J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005;174:827–34.
 52. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):407–113.
 53. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–53.
 54. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006;176:222–26.
 55. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–41.
 56. Haider A, et al. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009;41(1):7–13.
 57. Kalinchenko SY, et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11(2):57–61.
 58. Takao T, et al. Lower urinary tract symptoms after hormone replacement therapy in Japanese patients with late-onset hypogonadism: a preliminary report. *Int J Urol* 2009;16(2):212–14.
 59. Conaglen J, et al. *J Sex Med* 2009;6:456–63.
 60. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1998: 293–328.
 61. Arver S, Lehtihet M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. *Front Horm Res* 2009;37:5–20.
 62. Bhasin S, Cunningham GR. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):418–19.
 63. Mattern C, et al. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. *Aging Male* 2008;11(4):171–78.
 64. Morgentaler A, et al. *J Urol* 2008;180(6):2307–13.
 65. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including “andropause”. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:969–87.
 66. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001;110:563–72.
 67. Marks LS, Mazer NA, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2007;52(1):284–85.
 68. Coward RM, et al. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int* 2009;103(9):1179–83.
 69. Raynaud JP. Testosterone deficiency syndrome: treatment and cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;114(1–2):96–105.
 70. Rinnab L, Gust K, Hautmann RE, et al. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. The current position 67 years after the Huggins myth. *Urologe A* 2009;48(5):516–22.
 71. Khera M, et al. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in post-prostatectomy hypogonadal men. *J Sex Med* 2009;6(Suppl. 3):234–38.
 72. Khera MA, et al. *J Sex Med* 2009; 6 (Suppl 1): 24.
 73. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with tes-

- tosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103(1):62–64.
74. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536–41.
75. Morgentaler A, et al. Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer. *J Sex Med* 2009; 6(2):574–77.
76. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, et al. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 1996;155: 1604–08.
77. Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:57–62.
78. Edelman D, Sivanandy M, Shahani S, et al. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(17):2991–3008.

Информация об авторах:

Гамидов Сафар Израилович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии с курсом клинической андрологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава.

Тел. +7(495)777-30-28, e-mail: docand@rambler.ru;

Овчинников Руслан Игоревич – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. +7(495)995-30-40, e-mail: riodoc@rambler.ru;

Павловичев Алексей Александрович – аспирант кафедры урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. +7(926)424-82-92, e-mail: alexxei4@rambler.ru;

Тхагапсоева Регина Амирбековна – аспирантка кафедры урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. +7(926)760-12-26