

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	7
Посвящение	9
Авторы	11
Список сокращений и условных обозначений	13
Вступление	15
1. Введение: политическое признание тестостерона	18
<i>Дэвид Р. Эдвардс</i>	
2. Диагноз гипогонадизма и используемая терминология	25
<i>Патриция Е.С. Шартау</i>	
3. Сложности, возникающие при измерениях тестостерона и определении референсных значений у мужчин	37
<i>Марк Ливингстон, Рейчел Маррингтон</i>	
4. Возрастной дефицит тестостерона: динамика уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и роль расчетного свободного тестостерона	59
<i>Ричард К. Стрендж, Натан Лорд, Амро Мааруф, Джеффри И. Хакетт, Сударшан Рамачандран</i>	
5. Возрастной дефицит тестостерона, развитие сахарного диабета и смертность	71
<i>Амро Мааруф, Натан Лорд, Сударшан Рамачандран</i>	
6. Тестостерон, ожирение и метаболическая дисфункция	82
<i>Томас М. Барбер, Хансон Петра, Мартин О. Вайкерт</i>	
7. Тестостерон и анемия	95
<i>Тхару Тхаракан, Сукс Минхас, Чанна Н. Джаясена</i>	
8. Зависимость между гематокритом и медицинскими исходами	102
<i>Ричард К. Стрендж, Натан Лорд, Амро Мааруф, Джеффри И. Хакетт, Сударшан Рамачандран</i>	
9. Терапия тестостероном при сахарном диабете	115
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
10. Диагностика и лечение гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом	134
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	

11. Руководства по применению тестостерона при сахарном диабете 2-го типа	148
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
12. Тестостерон и сердечно-сосудистые заболевания: оценка благоприятных эффектов и рисков.	159
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
13. Роль ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при гипогонадизме и сахарном диабете	181
<i>Джеффри И. Хакетт</i>	
14. Гипогонадизм и фертильность: альтернативные варианты терапии . . .	197
<i>Роуланд В. Рис</i>	
15. Тестостерон и предстательная железа	204
<i>Роуланд В. Рис</i>	
16. Тестостерон, снижение функционального статуса, настроение и качество жизни	214
<i>Адриан Хилд</i>	
17. Остеопороз и уровень тестостерона сыворотки: роль терапии тестостероном.	223
<i>Майкл Кирби, Джеффри И. Хакетт</i>	
18. Тестостерон, сахарный диабет и COVID-19	231
<i>Адриан Хилд</i>	
19. Будущие направления в изучении гипогонадизма, сахарного диабета и роли чувствительности андрогенных рецепторов	243
<i>Т. Хью Джонс</i>	
20. Опиоиды, тестостерон и мужское здоровье	256
<i>Джанин Дэвид, Майкл Кирби</i>	
21. Клинические примеры применения тестостерона.	270
<i>Джанин Дэвид</i>	
Приложения	283
Предметный указатель	291

Предисловие к изданию на русском языке

Среди многих неоднозначных медицинских вопросов одними из наиболее часто обсуждаемых являются показания к применению заместительной терапии андрогенами у мужчин с возрастным дефицитом тестостерона и заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Само обсуждение подобных проблем стало актуальным в начале прошлого века, когда средняя продолжительность жизни людей начала превышать 50–60 лет и численность лиц старшей возрастной группы начала резко увеличиваться. Это обсуждение всегда затрагивает вопросы соотношения риска и пользы от замещения влияющими на многочисленные функции организма половыми стероидами нормального или аномально ускоренного возрастного изменения гормональной продукции половых желез. Разумеется, речь идет не о поиске «источника вечной молодости», но о серьезном и оправданном с точки зрения работы эндокринной системы изучении одного из потенциальных механизмов обеспечения здоровья людей старших возрастных групп. Если лечение первичного и вторичного мужского гипогонадизма всегда было обязательной составной частью культурного багажа эндокринолога (может быть, применяемой с опозданием и неоправданными перерывами), то история применения тестостерона у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов с самого начала, с работ Ш. Броун-Секара по впрыскиванию «эликсира водного настоя тестикул морских свинок и собак», весьма неоднозначная с позиций классической эндокринологии, с мощным компонентом коммерциализации и маркетинга («Эликсир Броун-Секара, возвращение молодости» — типичный рекламный лозунг журналов начала XX века), надолго свела использование тестостерона у мужчин к способу решения сугубо сексуальных проблем и практически маргинальных имиджевых и околоспортивных задач.

Тем нужнее сегодняшнему врачу, имеющему возможность клинически и лабораторно персонализировать тактику лечения немолодых людей, нередко коморбидных, предлагаемое руководство Г. Хаккета и М. Кирби «Роль тестостерона при кардиальных, метаболических и системных заболеваниях», в котором собраны новейшие данные об уникальных биологических эффектах тестостерона и его влиянии на различные обменные процессы в организме человека. Книга написана хорошо известными в мире эндокринологии специалистами, в ней достаточно взвешенно представлены имеющиеся на сегодня доводы за и против персонализации применения тестостерона в старшей возрастной группе у мужчин с клинически

и лабораторно доказанным дефицитом этого гормона, обсуждаются как клинические ситуации, так и итоги многоцентровых многолетних исследований применения тестостерона.

Современному читателю всегда важно, знакомясь с литературой, понимать, насколько полученная информация может быть применена в рутинной врачебной практике, и, как мне представляется, книга, которую читатель сейчас держит в руках, является важным подспорьем в принятии клинических решений в наше время значительного увеличения продолжительности жизни и все возрастающих требований населения к сохранению качества жизни.

Мельниченко Галина Афанасьевна,

*д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зам. директора центра по научной работе,
зав. кафедрой эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России*

Посвящение

Эта книга посвящена доктору Грэму Джексону (Graham Jackson), который искренне полагал труд, направленный на улучшение здоровья, наилучшим благом, которого кто-либо может достичь; надеемся, что эта книга следует данной традиции.

Его жизнь определялась двумя важнейшими приоритетами: семья и медицинская практика. Теплые личные отношения и интеллект, дополненные, казалось, неистощимой энергией и энтузиазмом, позволили ему стать превосходным преподавателем и врачом.

Казалось, что в каждом из дней своей жизни он находит по 36 ч, уделяя коллегам и пациентам неограниченный объем своего времени. Он выступал в качестве наставника для других врачей, демонстрируя в своей ролевой модели важность как сострадания, так и достоинства.

Он был настоящим пионером, особенно в такой области, как эректильная дисфункция (ЭД), где ему удалось продемонстрировать патофизиологическую взаимосвязь с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Его необычной особенностью как кардиолога было осознание важности здоровой сексуальной функции.

Способность слушать пациентов и разговаривать с ними позволяла ему обсуждать табуированные темы, а девизом для него являлся принцип «если не спросить, пациенты сами и не расскажут».

Поворотным событием явилось открытие силденафила (Виагры[®]). Интересно, что, хотя этот препарат лишь в незначительной степени улучшал коронарный кровоток, он оказывал весьма значительный эффект в отношении эректильной функции, что позволило открыть принципиально новую область медицинской сексологии в контексте кардиологических заболеваний.

Сообщалось, что в ранних исследованиях этого препарата мужчины отказывались вернуть активный препарат после окончания исследования в связи с наблюдаемым улучшением эректильной функции.

В 2001 г. Грэм открыл клинику лечения сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин при больнице Гая и Святого Фомы (Guy's and St Thomas). Это был инновационный и уникальный проект, поскольку только эта кардиологическая клиника занималась лечением ЭД у пациентов с заболеваниями сердца.

Он проводил лекции как на национальном, так и на международном уровне, выступая на многочисленных конференциях перед кардиологами, врачами общей практики и урологами по всему миру.

Его захватывающие лекции всегда были превосходными, они читались с чудесным чувством юмора, большим самообладанием и харизмой.

Его исследования представляли весьма большой интерес не только в кардиологии, но и в таких областях, как сахарный диабет, эндокринология, урология и психосексуальная медицина.

На сегодняшний день стало общепризнанным представление об ЭД как о маркере фоновых сердечно-сосудистых заболеваний, при этом Грэм всегда подчеркивал, что пациент с ЭД — пациент именно сердечно-сосудистого профиля, если не доказано иное. Как он утверждал, «ЭД = ЭД»: хотя это расшифровывается как «эректильная дисфункция», причина заключается в «эндотелиальной дисфункции».

Грэм был одним из первых авторов, продемонстрировавших безопасность и пользу применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), раньше рассматривавшихся в качестве потенциально опасных — если их не назначать совместно с нитратами.

Множество его работ были опубликованы в «Международном журнале клинической практики», редактором которого он оставался на протяжении 22 лет.

Ему бы понравилось прочитать книгу о тестостероне и о неблагоприятных последствиях снижения уровня данного гормона, таких как нарушение ЭД, ранняя сердечно-сосудистая смертность, нарушение соотношения жировой и безжировой массы, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета, с изложением тех улучшений, которые были достигнуты в вопросах диагностики и лечения за прошедшие 7 лет.



Вступление

Джеффри И. Хакетт, Майкл Кирби

Эта книга весьма своевременна, поскольку накопленный объем доказательных данных о преимуществах, которые приносит тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) мужчинам с классической симптоматикой и документированным снижением уровня данного гормона, уже невозможно рассматривать в качестве противоречивого, а призывы к дополнительному изучению перед назначением препарата уже не оправданы. Неблагоприятные медицинские последствия дефицита тестостерона хорошо документированы. Опасения, которые были связаны с описанной зависимостью между применением тестостерона и повышением частоты инфаркта миокарда (ИМ) с инсультом, послужившие основанием для выпуска Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA) бюллетеня по безопасности в 2014 г., следует рассматривать в качестве пройденного этапа [1].

Нет ни малейших сомнений в том, что в США в некоторой степени имели место случаи необоснованного назначения и маркетинга, что и послужило основанием для рассмотрения этого вопроса FDA в 2015 г. [2].

Результатом маркетинга стало четырехкратное увеличение частоты назначения ТЗТ мужчинам в возрасте от 18 до 45 лет с 2003 по 2013 г. [3].

FDA выступала против проведения терапии тестостероном мужчинам с возрастным гипогонадизмом, в отличие от мужчин с классическим гипогонадизмом, несмотря на признание того факта, что по поводу дефицита тестостерона все же следует проводить лечение. Фактически же большинство опубликованных исследований было посвящено именно вопросу возрастного гипогонадизма, а число исследований, проведенных исключительно по классическим показаниям, было мало.

Подобное определение возрастной категории, в которой, по мнению FDA, лечение проводить не следует, привело к настоящему замешательству медицинских работников с обеих сторон Атлантики, учитывая тот объем доказательных данных, который подтверждает благоприятные эффекты при назначении тестостерона именно в подобных случаях.

Эта проблема была рассмотрена в работе Abdulmaged Traish в 2020 г.; ее вывод заключался в том, что дефицит тестостерона представляет собой патофизиологическое состояние, по поводу которого ТЗТ показана вне зависимости от фоновых причин или исторических терминов, использовавшихся для его определения [4].

Основные сложности заключаются в отсутствии доказательных данных, которые позволяли бы предполагать различия в физиологических или биохимических

мических механизмах ответов на терапию тестостероном при возрастном гипогонадизме от аналогичных ответов при первичном или вторичном гипогонадизме; ни эффективность терапии, ни риски и польза ее проведения никак не отличаются.

Само по себе старение не приводит к значимому снижению уровня тестостерона у мужчин, остающихся здоровыми, при этом преобладающая форма дефицита тестостерона у стареющих мужчин характеризуется компонентами как первичного, так и вторичного гипогонадизма, что обусловлено различными патофизиологическими особенностями, а также зависит от наличия таких важных коморбидных состояний, как сахарный диабет и метаболический синдром (МетС); все эти факторы рассматриваются в данной книге [5].

Много лет назад было продемонстрировано, что у пожилых мужчин уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) могут варьировать в связи со снижением количества и функции клеток Лейдига, ухудшением чувствительности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) к отрицательной обратной связи, а также с падением амплитуды пульсовых колебаний уровня ЛГ, несмотря на сохранение нормальной частоты, при этом именно амплитуда пульсовых колебаний уровня ЛГ потенциально может приводить к уменьшению секреции гонадолиберина нейронами [6, 7].

В исследованиях тестостерона было продемонстрировано, что подобная терапия позволяет существенно и клинически значимо улучшить состояние здоровья пожилых мужчин с низким тестостероном, а также что эта терапия безопасна и эффективна вне зависимости от этиологии [8].

Кроме того, в исследованиях тестостерона получены крайне убедительные подтверждения того, насколько большую пользу терапия тестостероном приносит в растущей популяции мужчин с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа. Интересно отметить, что в исследовании T4DM было отмечено уменьшение частоты развития сахарного диабета 2-го типа на 40% при добавлении такой терапии мужчинам с гипогонадизмом по сравнению с только лишь коррекцией образа жизни. В этом исследовании также было установлено, что интенсивная коррекция образа жизни на протяжении 2 лет, несмотря на умеренное снижение массы тела, не уменьшает выраженность симптоматики и не приводит к увеличению уровня свободного тестостерона. Эти результаты позволяют усомниться в целесообразности стратегии, основанной только лишь на рекомендациях по коррекции образа жизни как методу борьбы с увеличением распространенности сахарного диабета 2-го типа по всему миру [9].

В январе 2018 г. Британским обществом медицинской сексологии (BSSM) было опубликовано руководство по дефициту тестостерона (ДТ) у взрослых с разъяснением того, что он представляет собой состояние, которое может значительно нарушать качество жизни, вызывать разнообразную симптоматику, включая ЭД, ослабление либидо, наряду с такой менее специфичной симптоматикой, как утомляемость и нарушения сна. Терапия тестостероном при ДТ эффективно уменьшает выраженность симптоматики, а также может сопровождаться снижением смертности; в руководстве также подчеркивалась важность тщательной оценки прочих факторов риска перед началом терапии те-

стостероном. Кроме того, в руководстве BSSM содержатся практические указания по обследованию и лечению дефицита тестостерона у взрослых мужчин, призванные помочь клиницистам в конкретных клинических ситуациях [10].

Во многих главах этой книги изучаются различные клинические возможности применения тестостерона и других видов терапии для решения многочисленных проблем, связанных с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа и кардиометаболическими заболеваниями.

■ Список литературы



Гипогонадизм и фертильность: альтернативные варианты терапии

14

Роуланд В. Рус

Две ключевые роли яичек заключаются в выработке тестостерона и в сперматогенезе; нередко у мужчин репродуктивного возраста с гипогонадизмом отмечается нарушение сперматогенеза, ухудшение параметров спермограммы, а попытки зачать ребенка остаются неудачными.

На долю мужского фактора бесплодия приходится до 50% общего числа пар, которым не удастся зачать ребенка, и большинство этих случаев обусловлено нарушением сперматогенеза. Причина может заключаться в первичном заболевании яичек либо, в качестве альтернативы, в нарушении гипоталамо-гипофизарно-гонадной эндокринной оси. Таким образом, у части мужчин с нарушенной фертильностью также может быть снижен тестостерон; справедливо и обратное утверждение. К причинам центрального гипогонадизма можно отнести синдром Кальмана, заболевания или травмы гипофиза, лекарственные воздействия (например, применение опиоидов, глюкокортикоидов или анаболических андрогенных стероидов), а также ожирение, старение и МетС.

Поскольку симптоматика, связанная со снижением тестостерона, включает нарушение либидо, ЭД, утомляемость и депрессию, некоторым мужчинам со сниженной фертильностью, желающим зачать ребенка, возможно, требуется оптимизировать уровень тестостерона.

Хотя стандартное лечение гипогонадизма заключается в ТЗТ, недостатком этого метода является подавление сперматогенеза, в связи с чем ее не следует проводить у пациентов, которые в ближайшем будущем желают зачать ребенка [1]. В этой главе рассматриваются альтернативные методы усиления эндогенной выработки тестостерона без необходимости прибегать к экзогенному введению тестостерона посредством ТЗТ.

■ Консервативное лечение

Для оптимизации функции гонад можно скорректировать образ жизни. В частности, потенциально существует возможность повысить уровень тестостерона и уменьшить выраженность имеющейся симптоматики и без обязательной фармакотерапии. Общеизвестна корреляция между ИМТ, уровнем общего тестостерона сыворотки и параметрами спермограммы. В Массачусетском исследовании старения мужчин отмечено, что увеличение ИМТ на 4 кг/м² сопровождалось снижением уровня тестостерона в масштабе, эквивалентном 10 годам старения [2]; аналогичным образом в Европейском исследова-

нии старения мужчин было отмечено значительное увеличение уровня общего (но не свободного) тестостерона при снижении массы тела лишь на 5% [3]. По результатам метаанализа, проведенного Corona et al., как после бариатрического вмешательства, так и после низкокалорийной диеты отмечалось значительное увеличение уровня тестостерона, при этом бариатрическое вмешательство приводило к наиболее выраженному увеличению [4].

Гипогонадизм также сопровождается ряд видов лекарственной терапии, включая применение опиоидов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые воздействуют на ГГГО. Поэтому важно рассмотреть дозы этих препаратов и минимизировать их, чтобы добиться оптимального уровня тестостерона и параметров спермограммы.

Гипогонадизм также сопровождается гиперпролактинемией, СД2 и прочими хроническими заболеваниями. Для оптимизации уровня тестостерона важно провести лечение фоновых медицинских нарушений. Гиперпролактинемия может привести к подавлению секреции ГнРГ, поэтому у пациентов с центральным гипогонадизмом и низким уровнем ЛГ следует проводить измерения уровня пролактина, а в случае их повышения — проводить обследование на предмет пролактиномы гипофиза. Повышенные уровни пролактина подавляют пульсовую активность секреции ГнРГ, тем самым приводя к гипогонадизму и бесплодию. Таким образом, для лечения бесплодия можно использовать такой агонист дофамина, как каберголин, уменьшающий размер опухолей, секретирующих пролактин, и приводящий к нормализации уровня пролактина. В работе De Rosa et al. [5] была продемонстрирована нормализация параметров спермограммы при применении каберголина по данному показанию.

■ Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов представляют собой класс препаратов, являющихся антагонистами по отношению к эстрогеновым рецепторам в центральной нервной системе; они действуют на уровне гипоталамуса и гипофиза. Они не дают циркулирующим эстрогенам оказывать отрицательное воздействие на ГГГО. Это, в свою очередь, усиливает секрецию ЛГ и ФСГ из аденогипофиза, следствием чего является усиление выработки эндогенного тестостерона [6].

Кломифен (Кломифена цитрат*) — селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, применяемый для индукции овуляции у женщин с бесплодием с 1960-х годов, но, кроме того, вне рамок зарегистрированных показаний он в дозе 25–50 мг/сут применяется для лечения мужского бесплодия, представляя собой пример достаточно простого и экономически доступного метода терапии с лишь минимальным числом побочных эффектов. Тамоксифен, по которому накоплен большой опыт применения в лечении рака молочной железы, является еще одним примером препарата, который часто используется вне рамок зарегистрированных показаний с этой целью, в дозах 20–30 мг 1 раз в сутки. Его изомер, энкломифен, разрабатывается в качестве препарата, который в будущем потенциально может быть зарегистрирован (рис. 14.1).

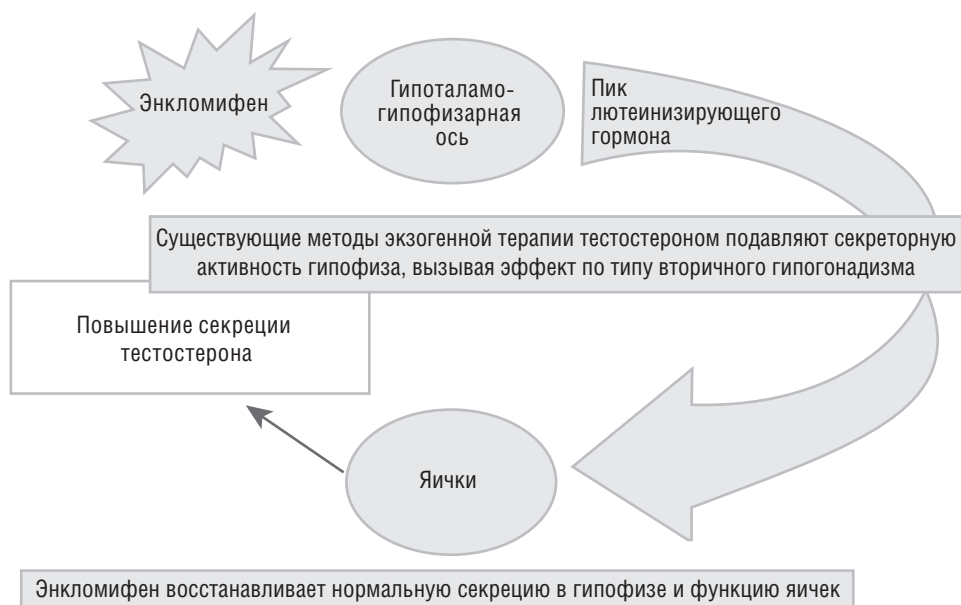


Рис. 14.1. Механизм действия кломифена и энкломифена

В работе Chua et al. [7] и в других исследованиях отмечено значительное увеличение уровня тестостерона при проведении терапии кломифеном (Кломифена цитратом^а), однако эффекты в отношении параметров спермограммы и симптоматики гипогонадизма при этом менее убедительны. Проведенный метаанализ говорит о значительном улучшении показателей фертильности при применении кломифена (Кломифена цитрата^а) [8].

Что касается симптоматики, в РКИ, проведенном для сравнения кломифена (Кломифена цитрата^а) и плацебо у 78 пациентов с ожирением, не было выявлено значимых изменений по опроснику Шкалы дефицита андрогенов у мужчин в процессе старения, однако это исследование было коротким, с продолжительностью лишь 12 нед [9]. При этом в проведенном Ramasamy et al. [10] ретроспективном сравнении сопоставимых возрастных групп было установлено, что у мужчин, получающих кломифен (Кломифена цитрат^а), достигаются уровни тестостерона, схожие с таковыми при применении тестостерона в форме гелей, при схожей степени удовлетворенности [11].

■ Гонадотропины

У мужчин с гипогонадотропным (вторичным) гипогонадизмом одним из методов, позволяющих увеличить уровень тестостерона, является применение экзогенных гонадотропинов.

Хорионический гонадотропин человека представляет собой аналог ЛГ, который, таким образом, стимулирует выработку тестостерона в яичках, воздействуя на рецептор ЛГ. Его можно применять в форме внутримы-

сечных или подкожных инъекций в дозах от 1000 до 3000 МЕ, 2 или 3 раза в неделю. Установлено, что терапия хорионическим гонадотропином человека значительно повышает уровень тестостерона и уменьшает выраженность симптоматики гипогонадизма [11]; кроме того, ее достаточно для индукции сперматогенеза [12]. Вместе с тем может потребоваться заместительная терапия ФСГ (или человеческим менопаузальным гормоном, который содержит как ФСГ, так и ЛГ), с более выраженным эффектом в отношении концентрации сперматозоидов [13].

Для проведения терапии ГнРГ в пульсовом режиме требуется использовать помпу, обеспечивающую непрерывную инфузию с титрацией уровней ГнРГ таким образом, чтобы они воспроизводили пульсовый выброс ГнРГ из гипоталамуса. Таким образом, хотя впервые данные по этой терапии были опубликованы в 1979 г. [14], а также несмотря на тот факт, что доля мужчин, у которых она приводит к индукции сперматогенеза, достигает 80% — затруднительность реализации этого метода на практике и связанные с ним высокие расходы ограничивают его доступность в рутинной клинической практике.

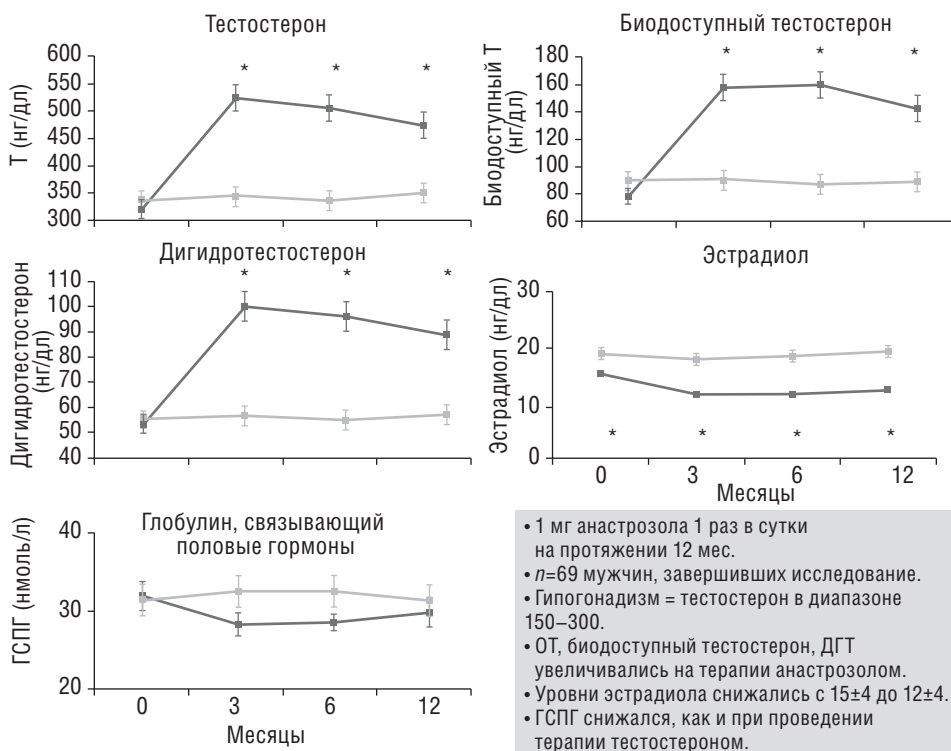


Рис. 14.2. Эффекты ингибирования ароматазы в отношении минеральной плотности и обмена костной ткани у пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона (источник: Burnett-Bowie et al. // J. Clin. Endo. Metab. 2009. Vol. 94. P. 4785–4792)

■ Ингибиторы ароматазы

К ингибиторам ароматазы относятся анастрозол, тестолактон[®] и летрозол, повышающие уровни эндогенного тестостерона, ингибируя периферическую конверсию тестостерона в Е2, которая осуществляется ферментом ароматазой. Кроме того, эти препараты уменьшают отрицательную обратную связь эстрогенов в отношении ГГГО, тем самым приводя к увеличению уровня гонадотропинов [15].

Установлено, что ингибиторы ароматазы повышают уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом; эти препараты принимаются внутрь. В работе Dias et al. [16] продемонстрировано значительное увеличение уровня тестостерона, но также отмечено снижение минеральной плотности костной ткани у мужчин, получавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с терапией тестостероном. В работе Burnett-Bowie et al. 69 мужчин получали анастрозол в дозе 1 мг/сут на протяжении 1 года (в течение 12 мес); было установлено улучшение общего, биодоступного и свободного тестостерона со снижением уровня Е2 и ГСПГ. Опять-таки было отмечено небольшое снижение минеральной плотности костной ткани [17]. Предположительно этот эффект обусловлен снижением уровня эстрогенов. Сохраняется ряд дополнительных вопросов об эффективности этих препаратов в отношении физиологических параметров и симптоматики, поскольку явного улучшения со стороны симптоматики в сексуальной сфере, эректильной функции, соотношения жировой и безжировой массы или мышечной силы не наблюдалось [18]. Кроме того, у женщин, получающих ингибиторы ароматазы для лечения рака молочной железы, отмечалось небольшое повышение частоты венозных тромбоэмболических осложнений, хотя у мужчин подобной корреляции не было установлено; рекомендуется избегать этих препаратов у мужчин с венозными тромбоэмболическими событиями в анамнезе. Учитывая отрицательные эффекты в отношении минеральной плотности костной ткани, применение ингибиторов ароматазы для лечения мужского гипогонадизма, что не соответствует зарегистрированным показаниям, на данный момент ограничено.

■ Репарация варикоцеле

На протяжении длительного времени описана корреляция между варикоцеле и мужским бесплодием [19]; лечение варикоцеле сопровождается уменьшением выраженности патологических параметров спермограммы [20]. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательные данные по гипогонадизму, обусловленному варикоцеле, при этом предложен ряд патофизиологических теорий, включая гипертермию или дисфункцию клеток Лейдига [21, 22]. Вместе с тем недостаточный объем доказательных данных не позволяет говорить о том, что лечение варикоцеле у мужчин с гипогонадизмом приводит к уменьшению выраженности симптоматики, в связи с чем лечение варикоцеле рекомендуется лишь мужчинам с бесплодием, у которых имеются клинические проявления варикоцеле в сочетании с патологическими параметрами спермограммы. Тем не менее, если у подобных

мужчин снижен уровень тестостерона, после репарации варикоцеле уровень тестостерона может повыситься.

■ Клинический пример

Ричард (28 лет) ранее был атлетически сложенным молодым человеком в хорошей спортивной форме; дважды, в возрасте 20–22 лет, он получал 6-месячными курсами изотретиноин (Роаккутан[®]) по поводу тяжелой формы акне. В течение нескольких месяцев от второго курса он пожаловался врачу общей практики на упадок сил и мотивации в сочетании с утратой либидо и плохими, практически отсутствовавшими эрекциями. Его трудоспособность также снизилась, он практически не вел социальную жизнь и на протяжении 18 мес у него не было девушки. Врач общей практики диагностировал у него депрессию и назначил ему курс миртазапина, за которым последовал курс сертралина. Ему предложили 4 таблетки силденафила в месяц, но он не отметил никакой пользы от этого лечения. При посещении клиники пациент казался отстраненным и не был склонен к общению; при врачебном осмотре отклонений не было выявлено. Он отрицал применение каких-либо анаболических стероидов. В анализах крови:

ОТ 7,8 нмоль/л (8 нмоль/л при повторном анализе),
ЛГ 1,8 МЕ/л, ГСПГ 32.

Он настаивал на проведении лечения, поскольку «оставаться в таком состоянии было невозможно». Его предупредили о возможном побочном эффекте в отношении фертильности и акне. Он стал получать ТУ в дозе 1000 мг 1 раз в 10 нед в комбинации с тадалафилом в дозе 5 мг ежедневно. Через 8 нед уровень общего тестостерона составлял 25,8 нмоль/л, а ЛГ — 0,4 МЕ/л. Состояние резко улучшилось, но он сохранял неуверенность в вопросе о вступлении в отношения. Ему была начата терапия хорионическим гонадотропином человека в инъекциях по 1000 единиц 2 раза в неделю в попытке поддержать фертильность. Через 4 мес он отметил, что, хотя чувствовал себя намного лучше, его либидо уменьшилось, при этом Е2 был повышен до 269 пмоль/л; по этому поводу был начат прием анастрозола в дозе 1 мг через день, после чего Е2 снизился до 68 пмоль/л, а либидо значительно улучшилось.

Спустя 3 года он продолжает получать ТУ, хорионический гонадотропин человека, анастрозол и тадалафил. Он встретил Салли в возрасте 28 лет, у которой 3 маленьких ребенка от прежнего партнера; они живут вместе в течение более 12 мес. На работе он получил повышение, ведет активный образ жизни и 4 раза в неделю занимается в тренажерном зале. Окружность талии у него уменьшилась на 4 см, а масса тела — на 14 фунтов. Он чувствует себя «совсем другим человеком» по сравнению с первым визитом. Все параметры в анализах крови, включая ЛГ и ФСГ, в пределах нормы. С тремя детьми, каждому из которых нет и 10 лет, о фертильности он не особо беспокоится. Он настаивает на том, что желает продолжить такой режим терапии, столь сильно преобразивший его жизнь.

Ему сообщили, что применение хорионического гонадотропина человека и анастрозола по этим показаниям не соответствует регистрации данных пре-

паратов, а также о том, что требуется регулярно контролировать его фертильность и минеральную плотность костной ткани.

■ Выводы

ДТ и снижение фертильности зачастую сосуществуют; учитывая отрицательный эффект экзогенного тестостерона в отношении выработки спермы, у мужчин, желающих завести семью и уменьшить выраженность проявлений гипогонадизма, требуется рассматривать альтернативные терапевтические подходы. При этом часто также имеются негативные особенности образа жизни, которые можно модифицировать безопасным образом, не прибегая к дополнительным затратам; именно от этого и следует отталкиваться. Важно также проводить лечение фоновых коморбидных состояний, вносящих свой вклад в описанные проблемы, и минимизировать применение препаратов, которые могут нарушать активность ГГГО.

Гонадотропины, такие как хорионический гонадотропин человека и ФСГ, эффективно повышают уровень тестостерона и улучшают параметры спермограммы, но их цена достаточно высока, а вводить их нужно путем инъекций. Введение ГнРГ в пульсовом режиме представляется еще менее привлекательным вариантом, учитывая как высокую стоимость, так и ограниченные возможности практического применения в виде непрерывной инфузии. Установлено, что такие селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, как кломифен (Кломифена цитрат*), повышают уровень тестостерона, хотя объем данных по их эффективности в отношении симптоматики гипогонадизма ограничен. Ингибиторы ароматазы также повышают уровень тестостерона, но их применение сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани, в связи с чем они не рекомендованы.

Для подтверждения предположения о возможном синергизме между кломифеном и ингибиторами ароматазы требуется провести дополнительные исследования подобной комбинированной терапии. Это может минимизировать риск таких связанных с ТЗТ нежелательных явлений, как уменьшение фертильности и симптоматика, обусловленная повышением уровня E2.

Хотя репарация варикоцеле при гипогонадизме, по всей видимости, приводит к улучшению уровня тестостерона, требуется провести дополнительные исследования для решения вопроса о том, сопровождается ли это уменьшением выраженности симптоматики.

■ Список литературы

