

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения

О. Н. ВАСИЛЬКОВА, Т. В. МОХОРТ,
Т. М. ШАРШАКОВА

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ПРИ ВОЗРАСТНОМ
АНДРОГЕННОМ ДЕФИЦИТЕ

Учебно-методическое пособие
для студентов всех факультетов высших медицинских
образовательных учреждений, клинических ординаторов,
аспирантов и практических врачей

Гомель
ГоГМУ
2008

УДК 612.616.31: 616.69

ББК 53.53

В 19

Рецензенты:

проректор по лечебной работе и последипломному образованию

Гомельского государственного медицинского университета,

доктор медицинских наук, профессор *В. В. Аничкин*;

заведующая курсом эндокринологии

Гомельского государственного медицинского университета,

кандидат медицинских наук, доцент *М. П. Каплиева*

Василькова, О. Н.

В 19 Состояние проблемы и организация медицинской помощи при андрогенном дефиците: учеб.-метод. пособие для студентов всех факультетов высших медицинских образовательных учреждений, клинических ординаторов, аспирантов и практических врачей / О. Н. Василькова, Т. В. Мо-хорт, Т. М. Шаршакова. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 20 с.

ISBN 978-985-506-166-4

В издании освещены вопросы диагностики и лечения возрастного андрогенного дефицита. Предназначено для практических врачей различных специальностей, а также для студентов высших медицинских образовательных учреждений.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 30 июня 2008 г., протокол № 8.

УДК 612.616.31: 616.69

ББК 53.53

ISBN 978-985-506-166-4

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

Уровень синтеза гормона снижается, голова лысеет, сексуальность уменьшается, постоянное напряжение все не прекращается, дети уходят, карьерные горизонты все сужаются, друзья переживают первые сердечные приступы, не замечаются проходящие мимо в тумане спасительные лодки, возможности не используются, женщины не ложатся в постель, потенциал не раскрывается полностью, а будущее находится в постоянной конфронтации с нравственными принципами.

J. Coleman, 2004

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Необычайный интерес, проявляемый исследователями к проблеме возрастного андрогенного дефицита, связан, прежде всего, с его широкой распространенностью. Согласно опросам социологов, в пожилом возрасте мужчины чувствуют себя хуже, чем женщины, в то же время проблемами женщин в климактерическом периоде активно занимаются гинекологи, терапевты, эндокринологи. Проблемам угасания половой функции мужчин, напротив, уделяется недостаточно внимания и, к сожалению, они в большинстве случаев не могут рассчитывать на подобную помощь. В развитых странах человек проводит в пожилом возрасте около 1/3 жизни, поэтому повышение качества жизни в этот возрастной период, продление сексуальной и творческой активности являются актуальными проблемами медицины XXI века.

Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, возрастные изменения, происходящие у мужчин, существенно отличаются от таковых у женщин, когда происходит резкое снижение функциональной активности яичников со значительным снижением эстрогенемии, исчезают менструации, появляются характерные климактерические симптомы, при этом фертильный период заканчивается. Эти резкие изменения отражены в термине «климакс» (от лат. *climax* — лестница, ступень). В 1939 г. Вернером был предложен по аналогии термин «мужской климакс». Однако у мужчин отсутствует столь резкое падение уровня гормонов, более того, способность к воспроизводству в ряде случаев сохраняется до глубокой старости, поэтому такой термин является некорректным. Впоследствии разными авторами было предложено множество терминов для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом: «пенопауза», «виروпауза», «андропауза». В 1994 г. Австрийским обществом урологов был предложен, а впоследствии и получил широкое распространение термин «частичный андрогенодефицит пожилых мужчин» (PADAM — partial androgen deficiency in

aging male). Эта аббревиатура более полно отражает происходящие изменения. В последний год ведущими специалистами по вопросам возрастного андрогенного дефицита (A.Morales, E, Nieshlag) был предположен термин «поздно начавшийся гипогонадизм» (late onset hypogonadism). Данный термин подчеркивает универсальный характер изменений, связанных с дефицитом тестостерона, а также расширяет возрастные рамки данного состояния, ранее ограничивающегося пожилыми мужчинами.

Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM) для определения динамических изменений половой функции у мужчин был предложен термин, наиболее полно отражающий происходящие процессы — недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста или возрастной андрогенный дефицит (ADAM — Androgen Deficiency in the Aging Male).

Согласно рекомендациям ISSAM, синдром ADAM — это биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма.

АНДРОГЕННАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ И ВОЗРАСТ

Доказано, что у мужчин происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня половых гормонов, и в первую очередь тестостерона. Так, по данным Масачуссетского проспективного исследования, которое среди прочих параметров оценивало уровень тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды у мужчин 40–70 лет в течение 10 лет, было выяснено, что уровень общего тестостерона снижается в среднем на 1,6 % в год, свободного — на 2,8 %, при этом на 1,3 % ежегодно возрастает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что вносит дополнительный вклад в снижение биодоступной фракции тестостерона. Вследствие различий в способности ГСПГ связываться с мужскими и женскими половыми гормонами, увеличение его циркулирующих уровней содействует выработке эстрогенов в большей степени, чем андрогенов. Кроме того, отмечается изменение амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГ) в сторону снижения и урежения. Согласно указанному исследованию, относительное количество «здоровых» мужчин (без сопутствующей соматической патологии) со сниженным уровнем тестостерона возрастает от 8 % в возрасте 40–60 лет до 20 % в 61–80 лет, а после 80 лет только у 15 % мужчин охраняется уровень тестостерона в нормальных пределах (рисунок 1). Таким образом, у большинства мужчин с увеличением возраста нарастает вероятность развития гипогонадизма.

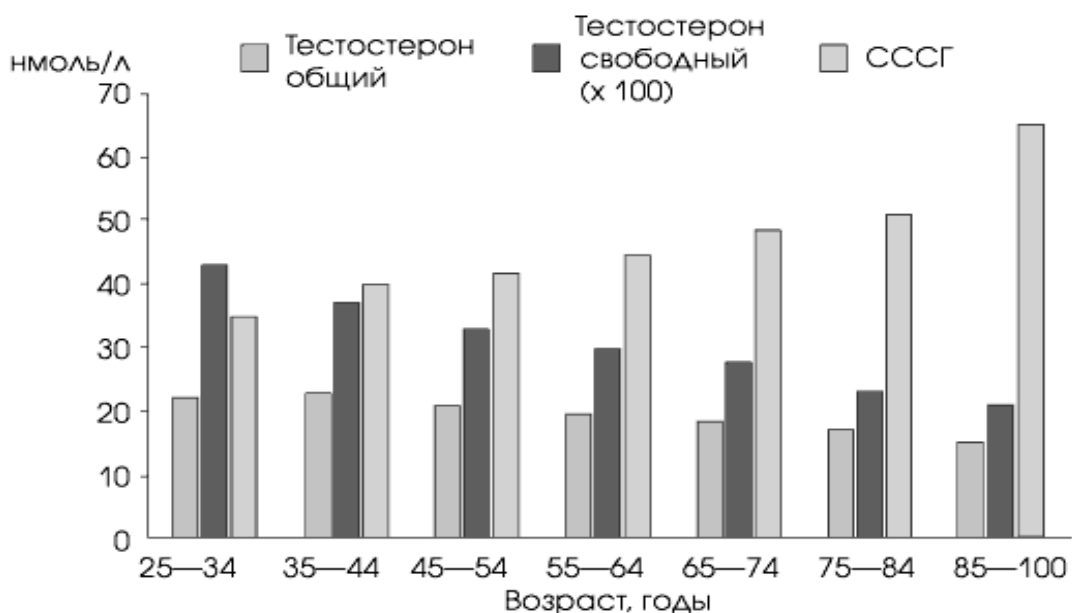


Рисунок 1 — Уровень общего, свободного тестостерона и СССР (по A. Vermeulen, et al., 1996)

Распространенность андропавзы, как и любого состояния, оценивается различными методами. При телефонном опросе 959 немецких мужчин в возрасте 40–69 лет с использованием шкалы оценки «Симптомы старения мужчин» установлено, что 27 % опрошенных имели признаки андрогенного дефицита средней и тяжелой степени. Схожее исследование, проведенное в группе из 116 пациентов клиник Берлина в сходном возрастном диапазоне, показало, что в 44 % случаев имели место средние и тяжелые проявления андропавзы.

К сожалению, до настоящего времени окончательно не установлены нижние значения уровня тестостерона, которые можно рассматривать как критерий андрогенодефицита. По данным Rhoden E. L. и соавт., молодые здоровые эугонадные мужчины имеют нормальный сывороточный уровень тестостерона в пределах от 300 (10,42 нмоль/л) до 1050 нг/дл (36,46 нмоль/л), который прогрессивно снижается с возрастом, особенно после 50 лет. Эти и другие аналогичные исследования позволили Европейской ассоциации урологов (EAU) предложить считать нижней границей уровня тестостерона величину 12 нмоль/л независимо от возраста.

Ориентируясь на сывороточный уровень тестостерона < 325 нг/дл (11,28 нмоль/л), Балтиморское исследование (Baltimore Longitudinal Study of Aging) показало, что около 12, 20, 30 и 50 % мужчин в возрасте 50, 60, 70 и 80 лет соответственно имеют сниженные уровни тестостерона (рисунок 2). В других широкомасштабных исследованиях продемонстрировано ежегодное снижение уровня сывороточного тестостерона на 0,5–2 % по мере увеличения возраста. С одной стороны, в исследовании BLSA среднее ежегодное снижение уровня тестостерона у мужчин в возрасте 53 лет и

старше составляло 3,2 нг/дл (0,11 нмоль/л). С другой стороны, у мужчин 66–80 лет при включении в «Исследование процесса старения в Нью-Мексико» (New Mexico Aging Process Study) снижение содержания тестостерона составляло 110 нг/дл (3,82 нмоль/л) за каждые 10 лет. Несмотря на то, что уровень сывороточного тестостерона, определяемый в утренние часы (пиковый), у пожилых мужчин часто расценивается как нормальный, циркадный ритм выработки этого гормона у них, как правило, нарушен.

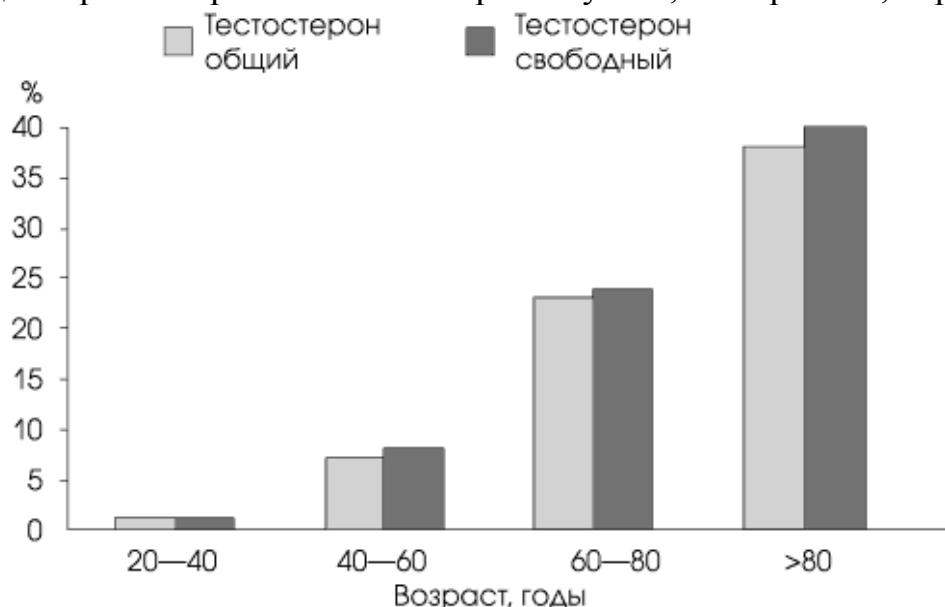


Рисунок 2 — Процент мужчин разных возрастных групп со снижением уровня общего (< 11 нмоль/л) и свободного (< 0,18 нмоль/л) тестостерона (по А. Vermeulen, J. Kaufman, 1998)

ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

У здоровых мужчин тестостерон циркулирует в крови в виде трех фракций: свободный (несвязанный) тестостерон; тестостерон, связанный с высокоаффинным к нему белком — глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ); тестостерон, связанный с альбумином (менее стойко, чем с ГСПГ). Только 43 % циркулирующего тестостерона является биологически активным, т. е. способным взаимодействовать с рецепторами в клетках-мишенях. Биологической активностью обладают свободный тестостерон (1–3 %) и тестостерон, связанный с альбумином (40 %). В отличие от общего тестостерона, концентрация ГСПГ, аналогично лютеинизирующему и фолликулостимулирующему гормонам, значительно повышается с возрастом, поэтому его уровень у мужчин в 80 лет почти в 2 раза превышает таковой ГСПГ у 20-летних мужчин. В свою очередь наличие таких заболеваний, как гипотиреоз, ожирение, нефропатия, приводит к снижению уровня ГСПГ и, следовательно, к повышению концентрации биологически активной фракции тестостерона. Значительные изменения в уровне ГСПГ, вызы-

ваемые патологическими состояниями, могут вести к относительной недостаточности биологически активного тестостерона. Этот феномен делает необходимым обязательное определение концентрации ГСПГ, что способствует выявлению «скрытых» форм андрогенного дефицита.

Концентрация свободного тестостерона вычисляется с помощью сложной математической формулы, так как лабораторное определение уровня сложно и доступно небольшому количеству лабораторий.

Пример вычисления концентрации свободного тестостерона

Концентрация тестостерона = FT(свободный) + Alb-bound-T + [SHBG]-bound-T

Тестостерон = [S] + [S_A] + [SP]

Альбумин

$$[S_A] = \text{constant} = K_A \times C_{\text{onc. Alb}} = 3,6 \times 10^4 \times 43 \text{ g/l} = 22,4$$

[S]	69000	69000 = (молек. масса альб.) K _A = 3,6 × 10 ⁴ при средней концентрации альбумина 4,3 g/dL
-----	-------	--

или [S_A] = 22,43 [S]

[S] + [S_A] = (1 + 22,43)[S] = 23,43 [S]

*SHBG*¹

[P] = free SHBG

[SP] = steroid bound SHBG

K = 10⁹ M

$[S] + [P] \leftrightarrow [SP]$ или $[S] = \frac{[SP]}{[P][K]}$

$[P] + [SP] = [SHBG]$ or $[P] = [SHBG] - [SP]$

Биодоступный

[Bio T] = [S] + [S_A]

Согласно рекомендациям EAU 2007, при выявлении снижения уровня общего тестостерона у пожилых мужчин показано исследование лютеинизирующего гормона и пролактина. Кроме того, при подозрении на наличие сахарного диабета и эректильной дисфункции необходимо определить содержание глюкозы и липидов в крови, оценить кардиоваскулярный статус, так как в настоящее время известно, что низкий уровень тестостерона в крови усугубляет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Современные руководства также рекомендуют проводить оценку содержания

¹ SHBG — глобулин, связывающий половые стероиды

общего и свободного тестостерона, а также ГСПГ у пациентов с сексуальной дисфункцией, когда нельзя абсолютно исключить андрогенный дефицит. Кроме этого необходимо оценивать функцию печени и почек, как основного места инактивации и выведения, соответственно, содержащихся в плазме тестостерона и его активных метаболитов.

Согласно современным представлениям, возрастной андрогенный дефицит характеризуется снижением уровня тестостерона сыворотки крови менее 12 нмоль/л в сочетании с не менее чем одним из следующих клинических признаков:

Изменения со стороны половой системы:

- снижение либидо;
- эректильная дисфункция;
- уменьшение яркости оргазма;
- уменьшение полового оволосения;
- уменьшение объема и плотности яичек.

Изменения нервно-эмоционального статуса:

- повышенная раздражительность;
- снижение способности к концентрации внимания;
- снижение когнитивных функций;
- снижение памяти;
- депрессия;
- бессонница;
- уменьшение жизненной энергии.

Изменения костей, мышц, кожи и жировой ткани:

- снижение мышечной массы и силы;
- увеличение количества жировой ткани;
- остеопороз;
- снижение тонуса и толщины кожи (дряблая).

Проявления со стороны других органов и систем:

- гинекомастия;
- вазомоторные нарушения (внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, ощущение жара — «приливы» колебания уровня АД, кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха, повышенная потливость).

Для облегчения диагностической процедуры и проведения скрининга разработаны различные анкеты. Одним из наиболее простых и популярных опросников является ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire), включающий следующие вопросы:

1. Отмечаете ли вы снижение полового влечения?
2. Чувствуете ли недостаток энергии?
3. Ощущаете ли снижение силы и выносливости?
4. Снижился ли ваш рост?

5. Отмечаете ли вы снижение «наслаждения жизнью»?
 6. Подвержены ли вы грусти и раздражительности?
 7. Стала ли ваша эрекция менее сильной?
 8. Замечали ли вы в последнее время снижение способностей к занятиям спортом?
 9. Ощущаете ли потребность во сне после обеда?
 10. Заметили ли вы в последнее время ухудшение работоспособности?
- Положительный ответ на 1-й или 7-й вопрос или на любые 3 других вопроса позволяют заподозрить дефицит тестостерона и продолжить продолжение обследования.

При постановке диагноза ВАД необходимы тщательный сбор анамнеза и скрупулезное физикальное обследование. Как правило, диагностика ВАД бывает запоздалой из-за стертости симптоматики, низкой комплаентности мужского населения и недостаточной осведомленности клиницистов. Большинство проявлений ВАД неспецифичны, однако наиболее значимый его признак — снижение или потеря сексуального влечения (либидо). Этот симптом может быть единственным проявлением недостаточности тестостерона.

Показания для облигатного гормонального скрининга (определение уровня тестостерона)²:

- эректильная дисфункция и (или) снижение либидо;
- подтвержденный остеопороз (остеопения);
- длительный прием глюкокортикоидных препаратов;
- наличие системных заболеваний, в том числе сахарного диабета типа 2, ишемической болезни сердца;
- необъяснимое снижение физической активности;
- недавно возникшая гинекомастия;
- злоупотребление алкоголем и наркотиками;
- ожирение и (или) метаболический синдром.

Скрининг с исследованием уровня тестостерона крови у мужчин не облигатен, но желателен, у лиц с анемией, депрессией, дислипидемией, повышенным индексом массы тела.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВОЗРАСТНОМ АНДРОГЕННОМ ДЕФИЦИТЕ

В настоящее время в мире накоплен значительный опыт по использованию гормональнозаместительной терапии в лечении возрастного андро-

² Heaton JPW. Hormone treatments and preventive strategies in the aging male: Whom and when to treat? Rev Urol. 2003;5(suppl 1):S16-S26.

генодефицита. Доказано, что уже к началу 6 недели лечения более 80 % больных с недостатком тестостерона отмечают значительное повышение физической активности, уменьшение депрессии, увеличение полового влечения (либидо). К 6 неделе лечения около 16 %, а к 24 неделе 54 % пациентов отмечают выраженное улучшение эрекции, а к 12 неделе — большинство пациентов становятся удовлетворены качеством своей половой жизни и психоэмоциональным состоянием.

Существенным положительным эффектом заместительной терапии является увеличение мышечной массы и силы мускулатуры, уменьшение висцеральных жировых отложений, снижение уровня холестерина в крови. Необходимо отметить, что заместительная андрогенотерапия не является средством сексуальной стимуляции и не может самостоятельно вызывать или поддерживать эрекцию. При наличии показаний, лечение современными препаратами тестостерона является системным воздействием, которое ведет к нормализации обмена веществ в организме, способствует увеличению продолжительности, а главное делает высоким качество самой жизни пациента с возрастным андрогенным дефицитом.

Единого мнения о том, на каком уровне нужно поддерживать циркулирующий тестостерон в процессе заместительной терапии (с учетом ее эффективности и безопасности), нет. По данным F. Jockenhovel, необходимо стремиться к концентрации тестостерона в крови, характерной для молодых мужчин; важно избегать суперфизиологического уровня тестостерона. Однако M. Каррузерс, обследовавший более 2000 пациентов с проявлениями ВАД, считает, что попытки установить нормальный уровень андрогенов в плазме крови оправданы лишь при привычно высоком содержании тестостерона, так как только в этом случае мужчины сохраняют активность и хорошее самочувствие. По мнению A. Morales, хотя желательно поддерживать суточный ритм тестостерона, стремиться к этому при проведении заместительной терапии не нужно.

Лечение ВАД должно начинаться только при наличии точного клинического и лабораторного (снижение уровня тестостерона сыворотки крови менее 12 нмоль/л) подтверждения диагноза. Целью лечения чаще всего является восстановление сексуальной функции наравне с возвращением либидо и ощущения благополучия. Также важно принимать во внимание тот факт, что заместительная андрогенотерапия способна предотвратить развитие остеопороза, улучшить состояние костной ткани, нормализовать костную плотность, восстановить мышечную силу, улучшить ментальную функцию и нормализовать уровень гормона роста, особенно у пожилых мужчин. Заместительная терапия тестостероном призвана восстановить и поддерживать не только физиологический уровень тестостерона, но также и его метаболитов, включая эстрадиол с целью нормализации и поддержания костной и мышечной массы, либидо, вирилизации и сексуальной функции.

Абсолютным противопоказанием к началу заместительной терапии препаратами тестостерона являются рак предстательной железы и рак молочной железы, тяжелая инфравезикальная обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, аллергия на препараты тестостерона, гематокрит ≥ 55 %. При выявлении рака в процессе лечения андрогенами терапия должна быть прервана.

Относительными противопоказаниями являются синдром ночного апноэ, гематокрит ≥ 52 %, тяжелая сердечная недостаточность, полицитемия, гинекомастия, задержка жидкости, отеки, инфравезикальная обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы средней тяжести и нарушение сперматогенеза. Планирование зачатия ребенка в период лечения также считается относительным противопоказанием к терапии андрогенами, поскольку собственный сперматогенез угнетается, поэтому альтернативой является лечение хорионическим гонадотропином.

В недавнем обзоре Rhoden и соавт. рекомендуют следующий алгоритм обследования этой категории пациентов:

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на возрастной андрогенный дефицит:

- Анамнез (в т. ч. ночное апноэ, непереносимость препаратов данной группы и т. д.).
- Суммарная оценка симптомов заболеваний предстательной железы (I-PSS).
- Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА): до 65 лет — 2,5 нг/мл, до 69 лет — 3,5 нг/мл, с 70 до 79 лет — 5 нг/мл.
- Пальцевое ректальное исследование.
- Лабораторные показатели крови (гематокрит, гемоглобин, в связи с высоким риском развития эритроцитоза и полицитемии).
- Липидный профиль при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Оценка уровня тестостерона (общий и свободный тестостерон, ГСПГ).
- Исследование мочеиспускания.
- Остеоденситометрия (выполняется лишь в случае необходимости).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНДРОГЕНАМИ

В настоящее время в Европе используются внутримышечные инъекции тестостерона энантата, таблетки тестостерона ундеканоата, трансдермальный тестостерон в виде пластыря или геля. Выбор препарата зависит от его фармакокинетики, чувствительности кожи (при аппликации), предпочтений пациента.

Наиболее часто используется инъекционная форма тестостерона энантата (сустанон, омнадрен, делатестрил, тестэнат) или тестостерона ципионата

(тестостерон-депо). Регулярные внутримышечные инъекции 250 мг тестостерона энантата каждые 18–28 дней поддерживают необходимый уровень препарата в крови. Недостатками подобного способа введения являются боль и дискомфорт в месте инъекции, а также повышение через 24–48 ч после инъекции уровня тестостерона выше физиологического и снижение его ниже порогового перед следующей инъекцией (подобные перепады влияют на настроение пациентов, их поведение и сексуальную функцию).

Для длительной тестостерон-заместительной терапии разработаны пролонгированные формы, когда одна внутримышечная инъекция 1000 мг тестостерона ундеканоата способна нормализовать уровень тестостерона в крови на 3 мес. Данная форма препарата не приводит к росту уровня тестостерона выше физиологического и поддерживает стабильно нормальную его концентрацию в сыворотке крови в течение длительного времени при небольшом количестве инъекций (4 вместо 17 в год). При этом воздействие на плотность костной ткани, эритропоэз и мышечную массу соответствует таковому для остальных форм тестостерона. Существенным недостатком такого вида лечения является «неуправляемость» введенного внутримышечно тестостерона, особенно у мужчин старше 50 лет, в случае возникновения необходимости срочного прекращения или уменьшения его действия. На Международном конгрессе по андрологии, состоявшемся в Сеуле (Южная Корея) в 2005 г. было специально подчеркнуто, что пациентам с возрастным гипогонадизмом следует рекомендовать андрогенные препараты короткого действия, при отмене которых в случае возникновения противопоказаний уровень тестостерона быстро снижается до исходного.

Пероральный тестостерона ундеканоат (андриол, нувир) попадает в кровь в составе хиломикронов, проходя через лимфатическую систему кишечника и поступая в грудной лимфатический проток. При этом он достигает органов-мишеней раньше, чем печени, что минимизирует его влияние на печень. Всасывание в кишечнике улучшается при использовании масляной формы препарата и при приеме с жирной пищей. Однако уровень тестостерона в сыворотке крови обычно ниже оптимального из-за непредсказуемой биодоступности данной формы и нередких гастроинтестинальных нарушений. Существующие ограничения (необходимость 3-кратного приема, частого приема жирной пищи) не позволяют тестостерону ундеканоату стать препаратом выбора у большинства пациентов. Однако в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях показано, что пероральные тестостерон-содержащие препараты эффективно уменьшают симптомы, связанные с пониженным уровнем тестостерона.

Первой моделью трансдермальной аппликации тестостерона был тестостероновый пластырь, накладываемый 1 раз в день на чисто выбритую кожу мошонки. Хотя пластырь и обеспечивает адекватный уровень тестостерона, он не пользуется высоким спросом из-за периодического повыше-

ния уровня дегидротестостерона (ДГТ) выше физиологического и необходимости бриться кожи мошонки. Добавление в состав пластыря специального вещества, обеспечивающего немощочную фиксацию, у некоторых мужчин вызывало кожные реакции. Раздражение кожи, отмечавшееся более чем у 60 % пациентов, приводит к отказу от использования пластырей.

В настоящее время используется форма тестостерона, содержащая гидроалкогольный гель (Андрогель), который применяют 1 раз в день путем нанесения на кожу. Такой метод лечения имеет следующие достоинства:

- безболезненность;
- удобство применения и возможность использования в домашних условиях;
- крайне редкое развитие местных реакций.

Важнейшим преимуществом гелевых форм тестостерона является отсутствие супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в крови и возможность прекращения лечения при необходимости.

В 2001 г. на фармацевтическом рынке появился 1 %-ный гель тестостерона, получивший название Андрогель, который стал широко применяться для лечения гипогонадизма. Андрогель является водно-спиртовым гелем, после однократного применения он обеспечивает постоянное поступление тестостерона в течение 24 часов. Препарат наносят на чистую сухую кожу надплечья, плеча и (или) живота. Чаще всего доза геля составляет 5 г (содержит 50 мг тестостерона). При использовании Андрогеля уровень тестостерона в системном кровотоке поддерживается в пределах нормального диапазона (12–35 нмоль/л), соответствующего таковому у здоровых мужчин.

По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования у 277 мужчин с гипогонадизмом, заместительная терапия Андрогелем в дозах 5 и 10 г в сутки обеспечивала нормализацию уровня тестостерона у абсолютного большинства больных и позволяла поддерживать его на протяжении 180 дней лечения в пределах нормальных физиологических значений на уровне, характерном для мужчин с сохранной функцией гонад. При использовании Андрогеля в дозе 5 г/сут средняя суточная концентрация тестостерона была в пределах нормы у 87 % больных на 30-й день, у 78 % — на 90-й и у 89 % — на 180-й день. При применении Андрогеля в дозе 10 г/сут достигаемая концентрация тестостерона была почти на 40 % выше, оставаясь при этом в пределах нормы у 85 % пациентов на 30-й день, у 85 % — на 90-й и у 94 % — на 180-й день. Лечение препаратом Андрогель в дозах 5 и 10 г значительно повышало либидо и сексуальную активность приводило к достоверному повышению частоты полных эрекции и удовлетворенности пациента длительностью эрекции по данным общепринятых специальных анкет.

При отмене препарата Андрогель уровень тестостерона в сыворотке крови снижается до пограничного значения через 72–96 часов, поэтому гель наиболее безопасен для лечения возрастного андрогенного дефицита и является препаратом, наиболее соответствующим международным рекомендациям.

Однако лечение любым из препаратов экзогенного тестостерона требует осторожности, контроля и предварительного обследования. Так или иначе, последние годы ознаменовались повышенным вниманием специалистов к заместительной терапии при мужском гипогонадизме, назначаемой для поддержания андрогензависимых функций. Гипогонадизм возрастного характера у мужчин стал предметом всестороннего изучения и интенсивных дискуссий во всем мире. Опубликованы рекомендации по обследованию, лечению и наблюдению таких больных, подготовленные Международным обществом андрологии, Международным обществом по изучению здоровья пожилых мужчин и Европейской ассоциацией урологов. Во всех указанных рекомендациях говорится о необходимости лечения больных, в т. ч. пожилых мужчин, с андрогенной недостаточностью, но отмечается, что такое лечение должно проводиться только в случаях гарантированной возможности тщательного наблюдения за состоянием пациентов. Перед началом заместительной терапии обязательно и необходимо обследование пациента у уролога с ректальным пальцевым исследованием предстательной железы, определением уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и осмотр терапевта. В дальнейшем, при назначении андрогензаместительной терапии уровень тестостерона плазмы крови определяется через две-четыре недели после начала терапии и между введениями препарата (в случае использования внутримышечных форм). В дальнейшем, в зависимости от ответа на терапию, доза может корректироваться. Пальцевое ректальное исследование, уровень ПСА, гемоглобина и гематокрита оцениваются по сравнению с базовыми каждые три месяца в течение первого года, затем один раз в год. Показанием к проведению биопсии предстательной железы может быть отклонение уровня ПСА от референтных значений, прирост ПСА на 1 нг/мл и более за три месяца терапии или на 1,5 нг/мл за год.

Рекомендации по мониторингу состояния предстательной железы до и во время тестостерон-заместительной терапии [9, 28].

Перед началом терапии:

- результаты пальцевого ректального исследования в норме;
- PSA < 4,0 нг/мл;
- оценка индивидуального риска развития рака предстательной железы.

В ходе андрогенной заместительной терапии:

Определение PSA:

- вначале раз в 3–6 мес;
- раз в полгода в течение всего периода лечения.

Пальцевое ректальное исследование:

- раз в полгода в течение всего периода лечения.

Обращение к урологу, проведение биопсии простаты:

- при необходимости;
- при пальцевом ректальном исследовании отмечаются изменения со стороны предстательной железы *или*
- PSA > 4 нг/мл *или*
- PSA возрастает > чем на 1 нг/мл после 3–4 месяцев от начала заместительной терапии тестостероном *или*
- скорость нарастания PSA > 1,5 нг/мл/год или > 0,75 нг/мл/год в течение 2 лет *или*
- скорость нарастания PSA > 0,4 нг/мл/год в течение периода наблюдения до 3 лет (включая ПСА после 6 месяцев заместительной терапии андрогенами как контрольную точку).

Примечание. PSA — простат-специфический антиген.

С учетом роста продолжительности жизни мужчин и необходимости поддержания высокого качества жизни современного мужчины важное значение приобретает андрогенная заместительная терапия. По сей день продолжаются поиски наиболее удобной, эффективной и безопасной формы выпуска препаратов андрогенов. Благодаря полученным за последнее время данным лечение андрогенодефицитных состояний стало более эффективным и безопасным. Многообещающие перспективы, удобство применения и относительная безопасность заместительной терапии современными препаратами тестостерона не должны затмевать у врача понимание того, что назначение такой терапии возможно только после подтвержденного лабораторными данными дефицита тестостерона. На клинициста возлагается особая ответственность за жизнь и здоровье пациента, что требует высокого уровня профессиональной подготовки и постоянного обновления знаний.

ОРГАНИЗАЦИЯ АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Таким образом, проблема возрастного андрогенного дефицита имеет достаточную значимость и распространенность, что диктует необходимость организации андрологической службы, в задачи которой должны быть включены вопросы обеспечения ранней диагностики нарушений половой функции у мужчин, в том числе при возрастном андрогеном дефиците. В идеале андролог должен быть так же доступен для мужчины, как гинеколог для женщины.

Большинству пациентов с андрогенным дефицитом в силу различных обстоятельств — недостаточной материальной базы, отсутствия специализированных кабинетов, неадекватной оценки выявленных симптомов врачами и др. — не проводится комплексное обследование и не выявляются

истинные причины, обуславливающие жалобы и объективные нарушения, выявленные у пациентов. Алгоритм обследования мужчин с гипогонадизмом, и, тем более, возрастным андрогенным дефицитом, известен очень узкому кругу специалистов, что существенно отражается на адекватности лечения и реабилитации пациентов с указанной патологией.

Приказом Министерства здравоохранения БССР № 210 от 25.12.89 г. на базе 40-кочного урологического отделения Минской областной клинической больницы на функциональной основе был создан Республиканский андрологический центр, оказывающий лечебно-диагностическую и профилактическую помощь и организован прием больных андрологического профиля.

Республиканский андрологический центр оказывает лечебно-диагностическую и консультативную помощь с последующим наблюдением больных, направленных урологами первичного медицинского наблюдения и страдающим бесплодием, импотенцией, некоторыми формами хронического простатита с нарушением эректильной и эякуляторной функций. Варикозным расширением вен семенного канатика, крипторхизмом, гипоспадией, болезнью Пейрони, приапизмом, стриктурой уретры и другими заболеваниями, нарушающими половую и репродуктивную функции. Кроме того, согласно указанного приказа в функции Республиканского андрологического центра входит организационно-методическая помощь органам и учреждениям здравоохранения республики по вопросам профилактики, диагностики и лечения андрологических заболеваний, изучение заболеваемости мужчин, страдающих андрологической патологией, разработку и внедрение в практику новых методов микрохирургической коррекции мужского бесплодия, васкулогенной импотенции, а также эндоскопических, лазерномагнитных и других способов лечения андрологических больных; повышение квалификации врачей по вопросам диагностики и лечения андрологических заболеваний; разработка методических рекомендаций по вопросам андрологии. Практически не проводят необходимое обследование для выявления возрастного андрогенного дефицита врачи различных специальностей — терапевты, неврологи. Не в полном объеме проводят необходимое обследование врачи-эндокринологи. В результате на первичном звене не выявляются жалобы, позволяющие заподозрить возрастной андрогенный дефицит и направить пациента для последующего гормонального тестирования и оценки необходимости и возможности проведения заместительной терапии андрогенами и ее адекватного мониторинга.

Таким образом, в Республике Беларусь отсутствует система этапного скринингового обследования пациентов и их последующего направления из территориальных учреждений здравоохранения в специализированные медицинские учреждения.

С учетом существующих алгоритмов диагностики и лечения мужчин с возрастным андрогенным дефицитом предлагается нижеследующий алгоритм обследования и лечения пациентов с указанной патологией:

1-й этап (первичное звено — врачи-терапевты, эндокринологи, неврологи территориальных учреждений здравоохранения) имеет задачи оценки клинической симптоматики и оценки симптоматики по опроснику ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire) (см. выше) [25].

2-й этап (специализированное обследование на уровне городского или областного эндокринологического диспансера или центра или урологического (андрологического) центра) включает проведение лабораторного и инструментального обследования (оценка уровня общего и свободного тестостерона, уровней гонадотропинов, секс-стероид-связывающего глобулина, пролактина, тиреотропного гормона и др. исследований для уточнения причин гипогонадизма и дополнительное обследование для оценки возможности проведения заместительной терапии андрогенами — пальцевое ректальное исследование и (или) ректальное сонографическое исследование предстательной железы и грудных желез, оценка простатического специфического антигена, гематокрита, биохимических тестов, характеризующих функциональное состояние печени и др.);

3-й этап (республиканский уровень эндокринологической и андрологической службы) — дообследование, необходимое для уточнения причин выявленной патологии и проведение необходимого лечения, включая хирургическую коррекцию.

Несмотря на предпринимаемые меры, проблемы в сфере нарушения состояния здоровья мужского населения остаются. В связи с этим, считаем, что необходимо объединить усилия областных органов управления здравоохранением для их решения, а именно:

1. Развернуть на районном, городском, областном уровнях кампанию в СМИ по пропаганде здорового образа жизни и информированию населения о проблеме возрастного андрогенного дефицита.

2. Привлекать врачей-урологов и эндокринологов к диспансерным осмотрам населения мужского пола с обязательной минимальной оценкой состояния андрогенного статуса (с учетом специального опросника).

3. Организовать систему охраны мужского здоровья, в том числе дополнительную подготовку врачей-урологов и эндокринологов по проблемам андрологии и репродуктивного мужского здоровья.

4. Активнее использовать возможности консультирования мужского населения на базе региональных медико-генетических центров.

5. Создать дополнительные специализированные андрологические амбулаторные приемы с целью повышения доступности данного вида медицинской услуги.

6. Разработать программу скрининга групп риска среди мужского населения (оценка симптоматики с помощью опросников, определение ПСА, уровня тестостерона у мужчин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастной дефицит андрогенов (синдром PADAM) у мужчин / С. Ю. Калиниченко [и др.] // Врач. — 2003. — № 6. — С. 21–24.
2. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: вопросы терминологии и современные подходы к выбору метода заместительной гормональной терапии / С. Ю. Калиниченко [и др.] // Урология. — 2006. — № 6.
3. *Karruzers, M.* Революция тестостерона / М. Каррузерс. — М., 2005.
4. Гипогонадотропный гипогонадизм (синдром Каллманна) // Г. А. Мельниченко [и др.] // Врач. — 2003. — № 6. — С. 24–27.
5. Эндокринология / Под ред. Лавина; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
6. *Jockenhovel, F.* Testosterone therapy: When, how, why? / F. Jockenhovel / The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 319–324.
7. *Morales, A.* Andropause or symptomatic late-onset hypogonadism / A. Morales // The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 297–303.
8. Androgel Package Insert, Unimed Pharmaceuticals, Inc., a company of Solvay Pharmaceuticals, Inc.
9. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan / S. Bhasin [et al.] // J. Androl. — 2003. — № 24. — P. 299–311.
10. *Christopher, B.* Compounded Percutaneous Testosterone Gel: Use And Effects in hypogonadal men / B. Christopher, M. D. Cutter / J. Am Board Fam Pract. — 2001. — Vol. 14 (1). — P. 22–32.
11. *Christophe, B. Cutter* Transdermal Testosterone Mimics the Rhythm of Natural Testosterone / Cutter B. Christopher / Drug Ther Perspect. — 1999. — Vol. 13 (2). — P. 1–4.
12. *Dittgen, M.* New dosage form for pulsatile delivery of melatonin: development and testing in animal and human subjects / M. Dittgen, H. Hoffmann // Aging Male. — 1998. — Vol. 1. — P. 1–8.
13. *Ebert, T.* Clinical experience testosterone therapy, prostate safety / T. Ebert // The Aging Male. — 2004. — Vol. 7. — P. 304–311.
14. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study / H. A. Feldman [et al.] // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 54–61.
15. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / J. S. Finkelstein [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 776.
16. *Gruenewald Matsumoto / Gruenewald / J. Am. Geriatr. Soc.* — 2003. — Vol. 51. — P. 101; Morales. Aging Male 2004.
17. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. M. Harman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — 86. — P. 724–731.
18. *Heaton, J.P.W.* Hormone treatments and preventive strategies in the aging male: Whom and when to treat? Rev Urol / J.P.W. Heaton/ — 2003. — Vol. 5, N 1. — P 16–26.
19. Heinemann LAJ [et al.], 1999.

20. Investigation, Treatment and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males. — EAU Guidelines, 2007.
21. *Jockenhovel, F.* Testosterone therapy: When, how, why? // *The Aging Male* / F. Jockenhovel. — 2004. — Vol. 7. — P. 319–324.
22. Hypogonadism and androgen replacement therapy / J. M. Kaufman [et al.] // *Male and female sexual dysfunction*. 2004; Edinburgh, Mosby: 203–218.
23. *Morales, A.* Andropause: a misnomer for a true clinical entity / A. Morales, J.P.W. Heaton, C.C. Carson / *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 705–712.
24. *Morales, A.* Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM / A. Morales, B. Lunenfeld / *Aging Male*. — 2001. — Vol. 4. — P. 151–162.
25. *Morales, A.* International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male* / A. Morales, B. Lunenfeld // *Aging Male*. — 2002. — Vol. 5 (2). — P. 74–86.
26. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males / J. E. Morley [et al.] // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49. — P. 1239.
27. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years / M. Muller [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 149. — P. 583–589.
28. *Rhoden, E. L.* Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring / E. L. Rhoden, A. Morgentaler // *N Engl J Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 482–492.
29. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men / R. S. Swerdloff [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85(12). — P. 4500–4510.
30. *Tenover, J. S.* Androgen administration to aging men / J. S. Tenover // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 1994. — Vol. 23(4). — P. 877–892.
31. The Endocrine Society. Summary from the Second Annual Andropause Consensus Meeting. Bethesda, MD: The Endocrine Society, 2001. Available at: http://www.endo.society.org/publicpolicy/legislative/upload/andro_cc_summary.pdf (accessed August 2005).
32. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis / R. J. Urban [et al.] // *Am J Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. 820.
33. *Veldhuis, J. A.* [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1992. — Vol. 75; 707–713.
34. *Vermeulen, A.* Aging of the hypothalamo–pituitary–testicular axis in men / A. Vermeulen, J. M. Kaufman // *Horm Res.* — 1996. — Vol. 43. — P. 25.
35. Long-term testosterone gel (AndroGel®) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men / C. Wang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — Vol. 89(5). — P. 2085–2098.
36. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men / C. Wang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2000. — Vol. 85(8). — P. 2839–2853.
37. *Werner, A. A.* The male climacteric / A. A. Werner // *J Am Med Assoc.* — 1946. — Vol. 132. — P. 188.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Актуальность проблемы. Определение понятия возрастного андрогенного дефицита	3
2. Андрогенная обеспеченность и возраст	4
3. Диагностика возрастного андрогенного дефицита	6
4. Показания и противопоказания для заместительной терапии при возрастном андрогеном дефиците.....	9
5. Препараты для заместительной терапии андрогенами	11
6. Организация андрологической помощи в Республике Беларусь	15
7. Литература	18

Учебное издание

Василькова Ольга Николаевна
Мохорт Татьяна Вячеславовна
Шаршакова Тамара Михайловна

**СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АНДРОГЕННОМ ДЕФИЦИТЕ**

**Учебно-методическое пособие для студентов всех факультетов
высших медицинских образовательных учреждений, клинических ординаторов,
аспирантов и практических врачей**

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 29. 07. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 50 экз. Заказ № 241.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004