



Российский
университет дружбы
народов, кафедра
эндокринологии
факультета
повышения
квалификации
медицинских
работников

«Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии*

Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова, С.Ю. Калинин

Адрес для переписки: Юлия Александровна Тишова, tishova@proandro.ru

В статье обосновывается необходимость проведения метаболической терапии, основанной на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и направленной против основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Обобщены современные представления о механизмах действия гормонов, приведена их классификация. Особое внимание уделено роли половых гормонов в целом и тестостерона у мужчин в частности. Рассматриваются особенности патогенеза гипогонадизма у мужчин и методы терапии андрогенного дефицита. Обсуждается алгоритм выбора заместительной гормональной терапии с учетом всех преимуществ и недостатков современных препаратов тестостерона.

Ключевые слова: «квартет здоровья», метаболический синдром, гипогонадизм, гель тестостерона, Андрогель

В последнее время заболеваниями, связанным с эндокринно-метаболическими нарушениями в организме, уделяется повышенное внимание. Одним из понятий, объединяю-

щим основные болезни цивилизации (ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа), стал метаболический синдром, также называемый «смертельным квартетом». В раз-

ное время в это понятие включались такие нарушения, как подагра, жировой гепатоз, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, активация симпатической нервной системы, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и патологических факторов роста. Заболевания, входящие в состав метаболического синдрома, нередко могут вызывать инвалидизацию, снижение работоспособности, общее недомогание, а также негативно влияют на качество жизни и ее продолжительность.

Нами была сформулирована концепция «квартета здоровья» – комплексной метаболической терапии, основанной на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и «смертельного квартета». Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее

* Первая часть опубликована ранее: Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. 1/2013. Урология и нефрология. № 1. С. 32–37.



физиологических функций, структуры тканей и в итоге организма в целом. Напомним, что «квартет здоровья» включает в себя гормональную терапию (прежде всего заместительную гормональную терапию половыми гормонами при гипогонадизме), поддержание физиологического уровня витамина D и терапию незаменимыми жирными кислотами: омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и тиоктовой (альфа-липовой) кислотой.

Ранее нами была обоснована необходимость проведения антиоксидантной терапии метаболического синдрома препаратами альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Эта статья посвящена аспектам назначения заместительной гормональной терапии.

Человеческую жизнь можно условно разделить на несколько стадий: развитие плода, рождение и начало развития, пубертат (начало и собственно половое созревание), активный репродуктивный период и, наконец, угасание, старение и смерть. Трудно не согласиться с существующим представлением о том, что принципиальное отличие этих периодов друг от друга обусловлено различиями в уровне половых гормонов и связанными с этими различиями внешними признаками, скоростью течения биохимических процессов, особенностями поведения, социальной и физической активности. Действительно ли физическое и психологическое состояние человека настолько зависит от уровня половых гормонов, надо ли контролировать и корректировать этот уровень и насколько это безопасно? Мы постараемся ответить на эти вопросы, обобщив существующие теории, современные представления о химии гормонов, механизмах их действия, данные опубликованных исследований и собственный опыт.

Стероидные гормоны: определение, классификация, значение

Гормоны (с др.-греч. «возбуждаю, побуждаю») – биологически ак-

Таблица 1. Стероидные гормоны человека

| Название | Структура | Место синтеза | Механизм действия |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Тестостерон | Половой стероид (андроген) | Яички | Ядерный рецептор |
| Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) | Половой стероид (андроген) | Кора надпочечников | Ядерный рецептор |
| Андростендиол | Половой стероид (андроген) | Яичники, яички | Прямой |
| Дигидротестостерон | Половой стероид (андроген) | Множественное | Прямой |
| Эстрадиол | Половой стероид (эстроген) | Фолликулярный аппарат яичников, яички | Прямой, ядерный рецептор |
| Прогестерон | Половой стероид (прогестин) | Желтое тело яичников | Ядерный рецептор |

тивные вещества органической природы, вырабатывающиеся в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. Гормоны служат гуморальными (переносимыми с кровью) регуляторами определенных процессов в различных органах и системах. Существуют и другие трактовки понятия «гормоны». Так, гормонами называют «сигнальные химические вещества, вырабатываемые клетками тела и влияющие на клетки других частей тела». Это определение представляется предпочтительным, так как охватывает многие традиционно причисляемые к гормонам вещества: гормоны животных, которые лишены кровеносной системы (например, экдизоны круглых червей и др.), гормоны позвоночных, вырабатываемые не в эндокринных железах (простагландины, эритропоэтин и др.), а также гормоны растений. Впервые ввел в науку понятие «гормон» английский физиолог Э.Г. Старлинг, когда в 1905 г. совместно с У.М. Бейлисом открыл секретин. На сегодняшний день известно более 40 гормонов человека и животных. В зависимости от химического строения выделяют следующие основные классы гормонов позвоночных:

- стероиды;
- производные полиеновых (полиненасыщенных) жирных кислот;

- производные аминокислот;
- белково-пептидные соединения.

Существует множество классификаций гормонов, которые ежегодно обновляются и дополняются. Наиболее полной нам представляется классификация, предложенная в 1994 г. В.Б. Розеном [1], поскольку она отражает ключевые сведения о каждом из известных сегодня гормонов.

В рамках данной публикации мы рассмотрим более подробно стероидные гормоны (табл. 1). Стероидные гормоны содержат в своей основе структуру циклопентанпергидрофенантренового кольца и по числу углеродных атомов делятся на три семейства:

- 1) гормоны коры надпочечников и прогестерон (C₂₁-стероиды);
- 2) мужские половые гормоны (C₁₉-стероиды);
- 3) женские половые гормоны (C₁₈-стероиды).

По нашему мнению, такая классификация не совсем соответствует действительности. Нельзя выделять отдельно «мужские» и «женские» гормоны, поскольку и те, и другие играют важную роль как в мужском, так и в женском организме. Гендерные (половые) отличия заключаются в разном соотношении уровней этих гормонов у мужчин и женщин и цикличности их секреции. Именно поэтому правильнее говорить о «половых гормонах» – тестостероне и эстрадиоле – и их производных вне зависимости от пола.

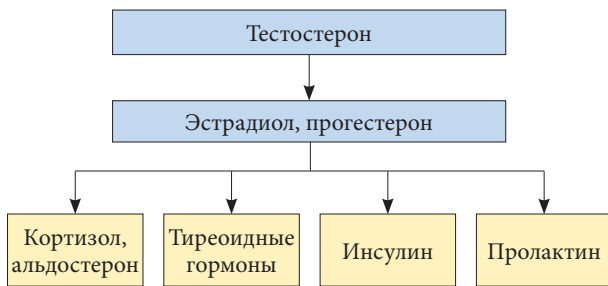


Рис. «Гормональная иерархия»

Стероидные гормоны, и прежде всего половые гормоны, «работают» на уровне хромосом (клеточного ядра). Хромосомы представляют собой цепочки нуклеотидов, расположенных в определенной последовательности – наборе генов (геном) – нити ДНК. Каждая клетка человеческого организма, имеющая ядро, несет в себе полный генетический набор. Функции клеток различных тканей, безусловно, различны и определяются активацией и «работой» тех или иных генов (дифференцировка клеток).

Продуктом деятельности гена является белок, таким образом, жизнь – это результат активации и деятельности гена, кодирующего строение любого белка, синтезированного в организме. Белки – это и ферменты, и строительный материал для клеток, и гормоны, и переносчики других веществ и молекул/ионов; они – необходимый компонент всех клеточных мембран, внутриклеточных органелл, пищеварительных ферментов, систем иммунологической защиты (иммуноглобулины), участники высшей нервной деятельности (нейропептиды) и многое другое. Синтез белка – обязательное условие поддержания жизни – это гормонозависимый процесс.

Очевидно, что все белки различаются как по структуре, так и по функции. Условно их можно разделить на структурные белки, рецепторы (это тоже белки, распадающиеся после выполнения функции), ферменты и регуляторные белки. Активацию генов, кодирующих регуляторные белки, осуществляют именно половые стероиды (тестостерон и эстрадиол). Отметим, что именно тестостерон, экспрессируя (активируя) всего около 250 генов, играет роль «дирижера гормонального оркестра» (рис.). Безусловно, эта схема крайне упрощена, не учитывает механизмов регуляции и взаимодействия, однако она облегчает восприятие концепции необходимости заместительной гормональной терапии, главенствующей в современной профилактической медицине.

Диагностика и лечение гипогонадизма у мужчин

Определение уровня тестостерона у мужчин сегодня рекомендовано ведущими международными медицинскими организациями при наличии таких составляющих «смертельного квартета», как сахарный диабет 2 типа и инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия [2]. Это не случайно, так как взаимосвязь дефицита тес-

тостерона у мужчин с компонентами метаболического синдрома подтверждена данными доказательной медицины [3].

Диагностика дефицита тестостерона обычно не вызывает затруднений. Гипогонадизм у мужчин (дефицит тестостерона) – это патологическое состояние, характеризующееся функциональной недостаточностью яичек, сопровождающейся снижением уровня общего тестостерона крови (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 250 пмоль/л) в сочетании с характерными клиническими проявлениями. Среди них можно выделить хроническую усталость, раздражительность, нарушения сна, депрессию, снижение «жизненного тонуса», нарушения мочеиспускания, снижение либидо и, наконец, эректильную дисфункцию и многое другое, что принято называть психосоциальным дискомфортом. Эти симптомы, по нашему мнению, имеют большее значение, чем определяемый в лабораториях уровень общего тестостерона в сыворотке крови. Это связано с тем, что мужчины не подлежат «стандартизации», поскольку нормальный уровень тестостерона для каждого уникален, обусловлен его конституцией и генетикой. Определять его целесообразно в возрасте 20–21 года.

Дефицит тестостерона может быть обусловлен врожденными или приобретенными заболеваниями собственно яичек, а также нарушением выработки гонадотропных гормонов гипоталамуса и гипофиза. Кроме того, существует неизбежный возрастной гипогонадизм, или андрогенный дефицит, вследствие тяжелых соматических заболеваний. Часто дефицит тестостерона (гипогонадизм) выявляется у мужчин с ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома.

Очевидно, что при диагностированном дефиците тестостерона (гипогонадизме) необходимо начинать лечение, целью которого должна быть нормализация

NB

Применение препарата Андрогель

- ✓ Рекомендованная суточная доза составляет 5 г геля (50 мг тестостерона). Дневная доза может корректироваться врачом в зависимости от клинических и лабораторных показателей, но не должна превышать 10 г/сут.
- ✓ Гель наносится однократно, предпочтительно в утренние часы на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч и/или живота. Не следует наносить гель на область грудных желез и гениталий, так как высокое содержание этилового спирта в препарате может вызвать местное раздражение.
- ✓ После вскрытия пакетика необходимо немедленно нанести на кожу все его содержимое и распределить тонким слоем. Втирать его в кожу не обязательно. Следует дать гелю высохнуть в течение, по крайней мере, 3–5 мин.



уровня тестостерона в организме в пределах физиологических значений. Для достижения компенсации гипогонадизма необходимо использовать либо препараты экзогенного тестостерона, либо стимуляторы его синтеза в яичках. В таблице 2 представлены препараты тестостерона, применяемые для коррекции андрогенного дефицита в России.

Тестостерон в таблетках (Андриол), как правило, обладает достаточно мягким и слабым действием в отношении проявлений андрогенного дефицита, требует многократного приема в течение суток, связанного с приемом пищи, что затрудняет подбор дозы. В этой связи таблетированные препараты тестостерона применяются достаточно редко, тем не менее таблетки могут оказаться препаратом выбора для тех пациентов, у которых проявления дефицита тестостерона выражены очень

Таблица 2. Препараты, используемые для лечения андрогенного дефицита

| Форма | МНН | Торговое название | Дозировка |
|-----------------|---|------------------------------|----------------------------------|
| Инъекционная | Смесь эфиров тестостерона (тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапроат, тестостерона деканоат) | Сустанон 250 Омнадрен 250 | 250 мг каждые 2–3 недели, в/м |
| | Тестостерона ундеканат | Небидо | 1000 мг каждые 10–14 недель, в/м |
| Пероральная | Тестостерона ундеканат | Андриол | 120–200 мг ежедневно |
| Трансдермальная | Тестостерон | Андрогель | 50–100 мг ежедневно |

слабо и для которых «лекарства в таблетках» являются психологически наиболее приемлемой формой лечения.

Масляные внутримышечные инъекции растворов тестостерона являются достаточно широко применяемым эффективным методом лечения недостаточности тестостерона. Инъекции произ-

водятся, в зависимости от препарата, 1 раз в 2–3 недели (Сустанон, Омнадрен) или 1 раз в 6–14 недель (Небидо) и обеспечивают прогнозируемую компенсацию андрогенного дефицита при правильно подобранном интервале между инъекциями. Эффективность этой терапии близка к идеальной и позволяет компенсировать

АндроГель
тестостерон, 1%

Стоит быть мужчиной!

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Россия, 123557, г. Москва,
Средний Тишинский пер., д. 28.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68



и клинические проявления гипогонадизма, и симптомы метаболического синдрома в целом, что продемонстрировано во многих клинических исследованиях. Эффективность терапии андрогенами у пациентов с гипогонадизмом в отношении профилактики и лечения метаболического синдрома была подтверждена в проведенном нами двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Moscow Study.

При внутримышечном введении растворов тестостерона создается депо, из которого действующее вещество высвобождается в кровеносное русло. Достоинством этих препаратов является длительность терапевтического действия. Однако у некоторых пациентов могут отмечаться резкие изменения в уровне тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом в виде подъемов и снижения либидо, улучшения/ухудшения общего самочувствия, эмоционального статуса, а также изменяться показатели гематокрита, поэтому при применении внутримышечных инъекций тестостерона необходим особо тщательный контроль со стороны врача.

Этих недостатков лишена трансдермальная форма препарата тес-

тостерона (в России – Андрогель). Гель наносится на кожу живота (можно на кожу плеча, предплечья) 1 раз в сутки. Преимуществами геля являются отсутствие болезненных инъекций, легкость и удобство его применения, возможность проводить лечение самостоятельно в домашних условиях. Трансдермальный (чрескожный) путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные (суточные) ритмы высвобождения физиологического тестостерона. К тому же терапия с использованием геля в случае необходимости можно легко прервать. Существенными преимуществами заместительной терапии Андрогелем являются отсутствие риска превышения физиологических уровней тестостерона (супрафизиологических пиков) на фоне терапии и повышения гематокрита, стабильный уровень тестостерона (отсутствие периодов гипогонадизма, возможных при использовании инъекционных форм в случае неправильно подобранного ин-

тервала между инъекциями), минимальное влияние на секрецию гонадотропинов и, возможно, местное липолитическое действие. Не случайно, согласно рекомендациям Международного общества по изучению здоровья пожилых мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), а также Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [3], препараты тестостерона короткого (24 ч) действия (к которым относится тестостерон в виде геля) рекомендуются в качестве препаратов выбора для начала заместительной терапии тестостероном.

Заключение

Следует отметить, что все препараты тестостерона, используемые сегодня, эффективны в достижении своей основной цели – устранения симптомов дефицита тестостерона – и безопасны в применении. Важно индивидуально подходить к назначению заместительной андрогенной терапии, учитывая преимущества и недостатки современных препаратов тестостерона, а также основываясь на пожеланиях пациента. ☺

Литература

1. Розен В.Б. Основы эндокринологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Изд. МГУ: Медицина, 1994. С. 40–93.
2. Guidelines on Male Hypogonadism. EAU, 2012.
3. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 1. P. 272–283.

The “healthy quartet” versus the “deadly quartet”. Part two: androgen deficiency – strategies of hormone replacement therapy

L.O. Vorslov, Yu.A. Tishova, S.Yu. Kalinchenko

Peoples' Friendship University of Russia, Department of Endocrinology, Postgraduate Medical Education Faculty

Contact person: Yuliya Aleksandrovna Tishova, tishova@proandro.ru

In patients with the most common ‘civilization diseases’ (obesity, atherosclerosis, hypertension and type II diabetes) pathogenetic metabolic therapy is recommended accounting for cell ageing mechanisms. Classification of hormones is presented; current concepts of hormonal effects are summarized with special interest to sex hormones, particularly testosterone, in men. Pathogenesis of male hypogonadism and methods of treatment for androgen deficiency are discussed. Strategies of hormone replacement therapy with due regard to advantages and limitations of the available testosterone preparations are analyzed.

Key words: “healthy quartet”, metabolic syndrome, hypogonadism, testosterone gel, Androgel