

М.Л. Кирилюк

ВІКОВИЙ ДЕФІЦИТ АНДРОГЕНІВ У ЧОЛОВІКІВ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Визначення

Генетично обумовлений процес старіння включає ланцюг послідовних незворотних змін внутрішніх органів і систем, що знижують їх активний морфо-функціональний потенціал (біологічний вік), призводять до виникнення залежних від віку захворювань (катаракта, хвороба Альцгеймера, гіперплазія передміхурової залози тощо). Важливе місце серед вікових реакцій тканинних структур посідає інволюція статеві системи, якої зазнають репродуктивна та сексуальна функції.

Потенційна природна здатність чоловіка у будь-якому віці до реалізації копулятивної функції та можливість участі у відтворюванні виду є тими постійними контраргументами щодо існування клімаксу у чоловіків у тому розумінні, в якому його інтерпретують відносно жінок. Тому замість терміна "клімакс" у чоловіків прийнято термін "віковий гіпогонадізм" (late-onset hypogonadism – LOH), який також називають вік-асоційованим синдромом дефіциту тестостерону (age-associated testosterone deficiency syndrome – TDS), тобто клінічний і біохімічний синдром, асоційований зі зрілим віком, який характеризується відповідними симптомами у поєднанні зі зниженням рівня тестостерону у крові (нижче від нижньої межі норми для здорових дорослих чоловіків). Даний стан може призводити до суттєвого погіршення якості життя та негативно впливати на функції багатьох систем організму. Існує й інше, запропоноване нами поняття, а саме інволютивний синдром, що включає симптоми часткового вікового дефіциту андрогенів, пароксизмальні нейровегетативні кризи, афективні розлади, а також симптомокомплекс обструкції нижніх сечових шляхів (СОНЦШ), що має назву LUTS (lower urinary tract symptoms).

Розповсюдженість

Демографічні дослідження чітко демонструють зростання відсотку населення похилого

віку. Дані перехресних тривалих досліджень показують, що рівень тестостерону прогресивно знижується з віком, у значущій кількості чоловіків віком понад 60 років рівень тестостерону є нижчим від нижньої межі норми для дорослих чоловіків (віком 20-30 років).

Частота клінічно вираженого вікового дефіциту андрогенів у чоловіків віком понад 30 років варіює від 7% до 30% і залежить від статевої конституції та наявності супутніх захворювань. У здоровій популяції чоловіків середній рівень загального тестостерону суттєво не змінюється до віку 50-55 років (індивідуальні відмінності варіюють від 30 до 70 років), а потім знижується зі швидкістю приблизно 1% на рік. За результатами відомого популяційного проспективного Массачусетського дослідження старіння чоловіків (Massachusetts Male Aging Study – MMAS), зниження секреції вільного тестостерону відбувається у кожного чоловіка на 2,8% за рік, загального тестостерону – на 1,6% за рік, а збільшення секреції сексостероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) – на 1,3% за рік.

Патогенез

Віковий гіпогонадізм включає такі процеси:

- зменшення кількості клітин Лейдїга;
- зниження реактивності сім'яників до стимулюючої дії гонадотропінів (за рахунок зменшення щільності рецепторів лютропіну та інтенсивності спермогенезу);
- зменшення активності/кількості ферментів метаболічного шляху синтезу тестостерону;
- виникнення інверсії механізму зворотного зв'язку у гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі (за рахунок зміни чутливості до тестостерону ядер медіобазального гіпоталамуса та, можливо, інших ядер і структур лімбіко-ретикулярного комплексу, що містять рецептори до андрогенів (мигдалеподібний комплекс, septum verum);

- збільшення концентрацій більшою мірою фолітропіну та значно меншою – лютропіну у крові, які, натомість, не досягають очікуваних високих показників через збереження гальмівного впливу естрадіолу на вироблення гонадоліберинів;
- збільшення концентрації естрадіолу у крові та співвідношення естрадіол/тестостерон через ароматизацію тестостерону в естрадіол;
- підвищення концентрації ССЗГ у крові (у нормі тестостерон пригнічує продукцію печінкою ССЗГ, який зв'язує тестостерон та обмежує його доступ до тканин-мішеней за рахунок зменшення питомої ваги вільного тестостерону);
- негативний азотистий баланс через зниження анаболічного ефекту тестостерону.

Чинники ризику розвитку гіпогонадізму у чоловіків похилого віку включають:

- хронічні захворювання (цукровий діабет, хронічна обструктивна хвороба легень, запальні захворювання суглобів, нирок, а також ВІЛ-асоційовані хвороби);
- ожиріння, метаболічний синдром, захворювання печінки;
- гемохроматоз;
- синдром гіперпролактинемії, гіпотиреоз, тиреотоксикоз;
- обструкція сечового міхура;
- периферичні судинні захворювання;
- приймання лікарських препаратів (дигоксин, неселективні β -адреноблокатори, спіронолактон, тіазидні діуретики, фібрати, антидепресанти, транквілізатори, кетоконазол, флуконазол, циметидин, ранітидин, глюкокортикоїди, бронходилататори, естрогени, антиандрогени, метоклопрамид, протипухлинні ліки).

Клінічний діагноз

Наразі для встановлення діагнозу вікового гіпогонадізму, що вимагає лікування, необхідною умовою є наявність ознак і симптомів дефіциту тестостерону. Найчастішим симптомом вікового гіпогонадізму є зниження лібідо. Інші прояви гіпогонадізму включають:

- еректильну дисфункцію;
- зниження м'язової маси та сили;
- збільшення кількості вісцеральної жирової тканини;

- зниження мінеральної щільності кісткової тканини та остеопороз;
- зниження енергійності та пригнічений настрій.

Жоден із цих симптомів не є специфічним для андрогендефіцитного стану, але може викликати підозру на наявність дефіциту тестостерону. За наявності одного або декількох таких симптомів діагноз має бути підтверджено низьким рівнем тестостерону в крові.

Іншими ознаками вікового дефіциту андрогенів є:

- тьмяний погляд, сухі очі;
- дрібні зморшки навкруг очей, роту, на щоках;
- шкіра виглядає сухою, лущиться, набуває оранжевого кольору, тургор знижено;
- розрідження росту волосся на маківці;
- рідкий ріст вус і бороди;
- сухе, тонке волосся, що випадає;
- рідке пахвово волосіння;
- витончення волосся на лобку;
- гіпотрофія м'язів;
- гінекомастія;
- відвислий живіт;
- LUTS, передчасне сім'явиверження;
- зниження фізичної витривалості, швидка втомлюваність, розлади сну;
- слабка концентрація уваги, нерішучість, надмірна емоційність, тривожність, схильність до депресій, неспокій, низька толерантність до шуму.

Поступове ослаблення з віком нейрогуморальної складової копулятивного циклу тягне за собою перебудову його психічної складової, що складає підґрунтя генезу депресій, неадекватної самооцінки сексуальних можливостей, сімейної сексуальної дисгармонії. Тому збереження статевого життя сприяє насамперед повнішому психологічному благополуччю та гармонізації міжособистісних і сімейних стосунків.

Існуючі опитувальники, такі як Aging Male Symptom Score та Androgen Deficiency in Aging Men, наразі не рекомендовано для діагностики гіпогонадізму через низьку специфічність. Вони становлять більше науковий інтерес.

Лабораторна діагностика

Пацієнтам із підозрою на гіпогонадізм необхідно проводити ретельне фізикальне та біохімічне обстеження. Транзиторне зниження рівня тестостерону на тлі гострих захворювань слід

виключати шляхом ретельного клінічного обстеження та повторного визначення рівня гормону. Гіпогонадізм (первинний або вторинний) може виникати у будь-якому віці, включаючи похилий. У чоловіків похилого віку слід виявляти чинники ризику розвитку гіпогонадізму, наведені вище, з призначенням відповідного лікування.

Найширше використовуваним параметром для встановлення гіпогонадізму є визначення рівня тестостерону у крові. Кров для вимірювання рівня загального тестостерону слід отримувати зранку, між 7-00 та 11-00 годинами. Загальноприйнятої нижньої межі норми не існує. Незважаючи на це, значення рівня загального тестостерону понад 12 нмоль/л і/або вільного тестостерону понад 250 пмоль/л вважаються нормальними. Існує загальна думка, що за рівня загального тестостерону понад 12 нмоль/л потреби у замісній терапії тестостероном немає.

На підставі даних, отриманих за результатами обстеження молодих чоловіків, склалася загальна думка, що терапія тестостероном буде мати позитивний ефект за рівня загального тестостерону, нижчого від 8 нмоль/л (230 нг/дл). У випадках, коли даний показник складає від 8 нмоль/л до 12 нмоль/л, може бути корисним **повторне вимірювання рівня загального тестостерону та ССЗГ із розрахунком показника вільного тестостерону** (або вільного тестостерону методом рівноважного діалізу).

У диференційній діагностиці між первинним і вторинним гіпогонадізмом допомагає вимірювання рівня ЛГ у крові, також показано визначення рівня пролактину у випадках, коли рівень тестостерону є меншим від 5,2 нмоль/л (150 нг/дл).

Оскільки існують розбіжності між діагностичними методиками, очевидно, що використовувати слід лише надійні лабораторії та орієнтуватися на нормативні показники тестостерону у даній лабораторії.

Використовувані наразі імунометричні методи визначення рівня тестостерону дозволяють розмежувати гіпогонадізм і норму. Натомість мас-спектрометричні методики є точнішими, і їх визнання у світі як методу вибору для вимірювання рівня тестостерону зростає.

Визначення **вільного, або біодоступного тестостерону** має виконуватися тоді, коли концентрація загального тестостерону не дозволяє діагностувати гіпогонадізм, надто у чоловіків з

ожирінням. Загальноприйнятих значень нижньої межі норми для вільного тестостерону, як і для загального, не існує. Проте рівень вільного тестостерону, нижчий від 2,55 пмоль/л (65 пг/мл), може бути підставою для призначення терапії тестостероном. Порогові значення для біодоступного тестостерону залежать від використovanого методу.

Метод рівноважного діалізу є золотим стандартом визначення рівня вільного тестостерону. Вимірювання даного показника широко доступними методами, що ґрунтуються на аналоговому імунодіалізі, не дає точних результатів, тому використання даних методик не рекомендовано. Альтернативою може бути вимірювання рівня ССЗГ одночасно з визначенням рівня загального тестостерону, що дозволяє розрахувати рівень вільного тестостерону за номограмою Vermeulen A. і співавт. (1999) або за формулою, наведеною на сайті ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male – <http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Рівень вільного тестостерону, визначений розрахунковим методом, добре корелює з рівнем вільного тестостерону, визначеним методом рівноважного діалізу. Наразі проводиться стандартизація методів визначення рівня тестостерону та його точних референтних значень за допомогою рідинної хроматографії та мас-спектрометрії.

У практичній роботі можна використовувати також **індекс вільного тестостерону**, або андрогенів індекс (Free androgen index – FAI), розрахований математично як відношення концентрації загального тестостерону (нмоль/л) до концентрації ССЗГ (нмоль/л) у відсотках, що корелює із вмістом біологічно доступного вільного тестостерону (орієнтовна норма складає 24-104% для чоловіків віком до 50 років і 21,6-77,1% для чоловіків віком понад 50 років).

Показано, що визначення рівня вільного тестостерону у слині може бути адекватною альтернативою іншим методам вимірювання показника, але не може бути рекомендованим наразі через відсутність стандартів даної методики, а також через те, що у більшості лабораторій недоступні дані про нормальні значення даного показника.

Із віком відбуваються зміни вмісту й інших гормонів (естрадіолу, гормону росту, дегідроепіандростерону – ДГЕА). Визначення рівнів естрадіолу, тиреоїдних гормонів, кортизолу, ДГЕА, ДГЕА-S, мелатоніну, гормону росту та інсуліно-

подібного чинника росту 1 (ІСР-1) не показано, за виключенням випадків, коли є підозра на зміну даних показників на підставі наявності відповідних симптомів або захворювань.

Інструментальна діагностика

Інструментальні методи є необхідними лише для диференційної діагностики гіпогонадізму або верифікації основного захворювання та включають УЗД мошонки, органів малого таза, МРТ гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, КТ внутрішніх органів. Для визначення ступеня остеопору та вісцерального ожиріння застосовують денситометрію у вигляді двоенергетичної рентгеновської абсорбціометрії (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), кількісну комп'ютерну томографію із трьохпросторовим вимірюванням мінеральної щільності кісток.

Лікування

Чоловіки з еректильною дисфункцією та/або зниженим лібідо та підтвердженим лабораторно дефіцитом тестостерону є кандидатами на призначення замісної терапії тестостероном незалежно від віку. У чоловіків похилого віку особливе значення має індивідуальна оцінка супутніх захворювань (як можливих причин симптомів), а також потенційного ризику та користі замісної терапії.

Для замісної терапії слід використовувати препарати природного тестостерону. Доступні наразі внутрішньом'язові, підшкірні, трансдермальні, пероральні та букальні препарати тестостерону є безпечними та ефективними (табл.).

Вибір препарату здійснюється спільно лікарем та інформованим пацієнтом.

На початку терапії для пацієнтів із віковим гіпогонадізмом перевагу віддають використанню короткодіючих препаратів через можливі побічні ефекти препаратів пролонгованої дії.

Широкого застосування у сучасній клінічній практиці набули препарати тестостерону для внутрішньом'язового введення. У більшості випадків вони досягають максимальної концентрації у плазмі крові впродовж 72 годин після введення. Протягом наступних 10-21 днів рівень тестостерону поступово знижується. Найчастіше застосовують масляні розчини тестостерону енантату та ципіонату, які вводять у дозах від 200 мг до 400 мг кожні 2-4 тижні. Певним недоліком цих препаратів є значні коливання рівня тестостерону у крові на тлі їх застосування. У перші дні після введення рівень тестостерону часто значно перевищує, а в останні – є нижчим від фізіологічних значень. З метою подолання цього недоліку, а також для забезпечення зручнішого режиму застосування було створено препарат тестостерону ундеканоат для внутрішньом'язового введення. Даний препарат має унікальні фармакокінетичні характеристики – на тлі його застосування стабільний рівень тестостерону у межах фізіологічних значень досягається впродовж трьох днів після введення та зберігається протягом близько 12 тижнів. У зв'язку з цим інтервал між його ін'єкціями (10-14 тижнів, або 4 рази на рік) майже у 5 разів перевищує такий для тестостерону енантату або ципіонату (2-3 тижні, або 17-26 ін'єкцій на рік).

Таблиця

Препарати тестостерону, що використовуються для замісної терапії

Спосіб введення	Хімічна назва	Дозування
Ін'єкційний (в/м)	Тестостерону пропіонат	100-150 мг 1 раз на тиждень
	Тестостерону ципіонат	200-400 мг 1 раз на 3-4 тижні
	Тестостерону енантат	200-400 мг 1 раз на 2-4 тижні
	Суміш ефірів тестостерону	250 мг 1 раз на 2-3 тижні
	Тестостерону ундеканоат	1000 мг 1 раз на 3 місяці
	Тестостерону буциклат	600-1000 мг 1 раз на 3 місяці
Підшкірний	Імпланти тестостерону	1200 мг
Пероральний	Тестостерону ундеканоат	200-40 мг щоденно
	Букальні таблетки	30 мг 3 рази на день
Трансдермальний	Тестостерон-гель	25-50 мг щоденно
	Пластири	2,5-7,5 мг або 10-15 мг на добу залежно від форми випуску

Серед препаратів тестостерону для нашкірного застосування виділяють пластири та гелі. Перші пластири, що містять тестостерон, було запропоновано на початку 90-х років минулого сторіччя для аплікації на шкіру мошонки. Крім незручностей, пов'язаних із фіксуванням, застосування даних пластрів супроводжується підвищенням рівня дигідротестостерону у крові, що пояснюється відновленням тестостерону, що вводиться, 5 α -редуктазою, яка міститься у шкірі мошонки. Цього недоліку позбавлено пластири для застосування поза мошонкою, проте у третини пацієнтів вони викликають подразнення шкіри, а у 12% випадків розвивається алергічний дерматит. Тестостеронвмісні гелі не так часто викликають подразнення шкіри та дозволяють досягати адекватних рівнів гормону у крові. Співвідношення метаболітів тестостерону (дигідротестостерону та естрадіолу) на тлі застосування будь-яких трансдермальних препаратів, хоча й різною мірою, зсунуто у бік дигідротестостерону через наявність у шкірі 5 α -редуктази.

Тривають розробка та дослідження препаратів тестостерону, що імплантуються підшкірно у формі гранул і мікрокапсул. Характеризуючись значною тривалістю дії (до 6 місяців), ці препарати мають також суттєві недоліки, основним з яких є необхідність хірургічних втручань для їх встановлення та видалення. Негативною властивістю булакових капсул тестостерону є подразнення слизової рота та порушення смакових відчуттів.

За наявності клінічної картини дефіциту тестостерону у поєднанні з межовими показниками рівня тестостерону може бути обґрунтованим короткочасне (наприклад, 3 місяці) пробне лікування тестостероном.

17 α -алкіловані препарати андрогенів, такі як 17 α -метилтестостерон, наразі не використовуються через їх потенційну гепатотоксичність, і призначати їх не слід.

Не існує переконливих доказів на користь призначення замісної терапії дигідротестостероном (местеролоном) чоловікам похилого віку. Передумовою до призначення местеролону є гіперестрогенія, обумовлена підвищенням ароматазної активності у жировій тканині. Хімічно модифікований аналог дигідротестостерону местеролон не зазнає ароматизації в естрогени та міг би бути препаратом вибору за ожиріння та супутньої гіперестрогенії, натомість по-

рівняно з тестостероном та його модифікованими аналогами він не має повного спектру біологічних ефектів і достатньої ефективності. Інші попередники андрогенів, такі як ДГЕА, ДГЕА-S, андростендіол та андростендіон, також не рекомендовано до використання.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) стимулює продукцію тестостерону клітинами Лейдига меншою мірою у чоловіків похилого віку, ніж у молодих. Через обмеженість інформації щодо терапевтичних і побічних ефектів ХГЛ у чоловіків похилого віку та його високу вартість даний вид терапії не може бути рекомендованим для лікування вікового гіпогонадізму, за виключенням тих випадків, коли необхідно збереження/відновлення фертильності.

Було показано, що антиестрогени (тамоксифен, фулвестрант, тореміфен) та інгібітори ароматази (анастрозол, екземестан, летразол) збільшують рівень ендогенного тестостерону, натомість доказів доцільності їх використання не існує. Селективні модулятори андрогенового рецептора (андарин) перебувають наразі у стадії розробки та поки недоступні для застосування у клінічній практиці. Багато з цих сполук не зазнають ароматизації, а ризик їх тривалого застосування невідомий.

Наразі відсутні адекватні дані про те, яким має бути оптимальний цільовий рівень тестостерону на тлі лікування з огляду на параметри ефективності та безпеки. Вважається, що таким має бути середньонизьконормальний рівень тестостерону згідно зі встановленими нормами для молодих чоловіків. Слід уникати тривалих супрафізіологічних рівнів тестостерону. Не існує доказів і необхідності імітування фізіологічного циркадіанного ритму секреції тестостерону.

Побічні ефекти, протипоказання та моніторинг замісної андрогенової терапії

Терапію тестостероном абсолютно протипоказано чоловікам із раком простати або раком грудної залози.

Терапію тестостероном відносно протипоказано чоловікам із високим ризиком розвитку раку простати. Невідомо, чи є локалізований рак простати з низьким ступенем злоякісності (оцінка за шкалою Глісона <7) відносним або абсолютним протипоказанням до лікування.

У чоловіків зі значним еритроцитозом (гематокрит >52%), некомпенсованим обструктивним апное уві сні, декомпенсованою тяжкою

серцевою недостатністю не слід починати терапію тестостероном, поки дані порушення не буде компенсовано.

На тлі терапії тестостероном може розвиватися еритроцитоз, надто у чоловіків похилого віку, які отримують лікування ін'єкційними препаратами. Показано також, що у чоловіків з ожирінням частіше розвиваються побічні ефекти терапії. Рекомендовано періодичний контроль гематологічних показників перед початком терапії, через 3-4 і 12 місяців, потім – щорічно. Хоча наразі не встановлено цільового порогу гематокриту, може виникнути необхідність у зміні дози та/або періодичній флеботомії (видалення частини крові з вен на руках – для лікування зазвичай досить забирати 250-500 мл на 1 процедуру 1 раз на 2-3 місяці) з метою підтримання гематокриту нижче від 52-55%.

Тяжкі СОНСШ, підтверджені високим (>21) значенням IPSS (International Prostate Symptom Score, шкала симптомів оцінки захворювань простати), є відносним протипоказанням до терапії тестостероном, хоча немає жодних переконливих даних про те, що терапія тестостероном викликає загострення СОНСШ або гостру затримку сечі. Після того, як СОНСШ успішно ліквідовано, дане протипоказання перестає бути таким.

Синтез інгібіторів фосфодіестерази-5 (сілденафілу, варденафілу, тадалафілу) та їх впровадження у клінічну практику для відновлення ерекції певною мірою обмежили царину застосування андрогенів, проте, звісно, цілком їх не скасували. Існують докази терапевтичного синергізму комбінованого застосування терапії тестостероном та інгібіторами фосфодіестерази-5 (сілденафіл у дозі 50 мг або 100 мг, варденафіл у дозі 10 мг або 20 мг, тадалафіл у дозі 20 мг внутрішньо 1 раз на добу) у чоловіків із гіпогонадізмом або низьконормальним рівнем тестостерону та еректильною дисфункцією. Ці спостереження мають попередній характер і вимагають підтвердження додатковими дослідженнями. Натомість комбіноване лікування рекомендується пацієнтам із віковим гіпогонадізмом та еректильною дисфункцією, які не відповідають на терапію одним із цих методів.

Критеріями успішності лікування є:

- нормалізація самопочуття, поява відчуття розслабленості, ослаблення симптомів в'ялості;
- поліпшення структури сну;

- часткове усунення статевої слабкості;
- збільшення м'язової маси;
- зникнення втомлюваності та депресії, підвищення працездатності та самооцінки, ослаблення страхів і суму;
- нормалізація азотистого балансу;
- нормалізація рівня гемоглобіну та гематокриту у хворих з анемією.

Оцінка результатів лікування та прийняття рішення щодо продовження замісної терапії

Метою проведення терапії тестостероном є зменшення симптомів дефіциту гормону. У випадку цілковитої відсутності позитивного ефекту впродовж певного періоду (3-6 місяців досить для поліпшення лібідо та сексуальної функції, збільшення м'язової маси та зменшення – жирової; більше часу потрібно для підвищення мінеральної щільності кісткової тканини) терапію слід припинити. У такому випадку необхідно обов'язково провести подальше обстеження для виявлення інших чинників, що впливають на ефект лікування. Відсутність адекватної відповіді на лікування тестостероном вимагає повторної оцінки можливих механізмів, відповідальних за розвиток еректильної дисфункції.

Будова тіла. У чоловіків із гіпогонадізмом рівнем тестостерону призначення гормону поліпшує будову тіла (знижує жирову масу та збільшує – м'язову). Згідно з існуючими сьогодні даними, до вторинних позитивних ефектів таких змін будови тіла належить вплив на силу та функцію м'язів, метаболічну та серцево-судинну дисфункцію, але ці дані вимагають підтвердження подальшими дослідженнями.

Кісткова щільність і рівень переломів. Остеопенія, остеопороз і переломи частіше трапляються у чоловіків із гіпогонадізмом – як молодих, так і похилого віку. Терапія тестостероном у чоловіків із гіпогонадізмом сприяє збільшенню кісткової щільності. Дані щодо переломів наразі відсутні, у зв'язку з чим ефект терапії тестостероном на їх частоту вимагає подальших досліджень. Визначення кісткової щільності (денситометрія) з 2-річним інтервалом рекомендовано всім чоловікам із гіпогонадізмом, а вимірювання рівня тестостерону слід проводити всім чоловікам з остеопенією.

Тестостерон та ожиріння, метаболічний синдром (МС), цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2). Багато з компонентів МС (ожиріння, гі-

пертонія, дисліпідемія, порушення регуляції обміну глюкози та інсулінорезистентність) також присутні і у чоловіків із віковим гіпогонадизмом. Багато епідеміологічних досліджень встановили наявність тісного зв'язку між ожирінням та низьким рівнем тестостерону у чоловіків. У 20-64% випадків чоловіки з ожирінням мають низький рівень загального або вільного тестостерону. МС і ЦД-2 також асоційовано з низьким рівнем тестостерону. Так, у дослідженні TELECOM у 1292 чоловіків було виявлено чіткий негативний кореляційний зв'язок між рівнями тестостерону та інсуліну, що зберігався після внесення поправок на вагу, вік, наявність ожиріння, глікемію, вживання алкоголю та куріння тютюну. Аналогічні результати отримано у проспективному дослідженні MMAS. Наявність зв'язку між ризиком ЦД-2, інсулінорезистентності та зниженням рівня андрогенового насичення підтверджено і у дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). У дослідженні CALDIA (CALedonia DIAbetes Mellitus) також показано, що у чоловіків ЦД-2 асоційовано з нижчим рівнем тестостерону. Цей рівень негативно корелював з індексом маси тіла та концентрацією інсуліну натще. Тому у чоловіків із ЦД-2 і симптомами дефіциту тестостерону слід визначати рівень тестостерону.

Ефекти призначення тестостерону щодо контролю глікемії у чоловіків із діабетом конкретизовано значно меншою мірою. Поки передчасно рекомендувати терапію тестостероном чоловікам із МС або ЦД-2 із відсутністю лабораторно та клінічно підтвердженого гіпогонадизму. У чоловіків із гіпогонадизмом і діабетом та/або МС терапія гіпогонадизму тестостероном може справляти інші, поки недоведені позитивні ефекти на їх метаболічний статус.

Рак простати та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). Наразі не існує переконливих доказів, що терапія тестостероном збільшує ризик розвитку раку простати або ДГПЗ. Також відсутні докази того, що терапія тестостероном може призвести до конверсії субклінічного раку простати у клінічно маніфестований рак. Проте є беззаперечні докази, що терапія тестостероном може стимулювати ріст і загострення симптомів у чоловіків із локалізованим і метастатичним раком простати.

До сьогодні не проводилось адекватних потужних досліджень захворювань простати, що

могли б встановити, чи існує який-небудь ризик замісної терапії тестостероном. Тому чоловіки з гіпогонадизмом віком понад 45 років мають бути проінформованими про потенційні ризик і користь замісної терапії тестостероном перед початком лікування. Крім того, необхідним є ретельний моніторинг безпеки передміхурової залози впродовж періоду лікування.

Перед початком терапії тестостероном необхідно оцінити ризик розвитку раку простати за допомогою щонайменше пальцевого ректального обстеження (ПРО) та визначення простатспецифічного антигену (ПСА). Крім того, обстеження перед початком лікування слід розширити оцінкою інших чинників ризику, таких як вік, родинний анамнез та етнічна приналежність (раса). Якщо пацієнт і лікар вважають, що ризик є досить високим, виникає необхідність у подальшому обстеженні. Натомість УЗД або біопсію простати не рекомендовано як рутинні обстеження.

Після початку терапії тестостероном пацієнти мають проходити моніторинг захворювань простати через 3-6, 12 місяців і щонайменше щорічно надалі. За досить високого ризику наявності раку простати (підозрілі результати ПРО, підвищення рівня ПСА у комбінації з перерахованими вище чинниками ризику) показано біопсію простати під контролем ТРУЗД (трансректального УЗД).

Чоловіки, що їх було успішно проліковано з приводу раку простати, з підтвердженими лабораторно симптомами гіпогонадизму є потенційними кандидатами на замісну терапію тестостероном у тому випадку, якщо впродовж відповідного інтервалу не спостерігається жодних клінічних або лабораторних ознак рецидиву раку. Ризик і користь такого лікування необхідно чітко обговорити з пацієнтом, який має їх усвідомити, а наступне спостереження має бути надто ретельним.

ВИСНОВКИ

Діагноз вікового гіпогонадизму встановлюється на підставі наявності клінічних симптомів і стало низького рівня тестостерону у крові. Останніми десятиріччями отримано докази позитивного впливу андрогенової терапії на багато органів-мішеней, а низка короткочасних досліджень продемонструвала позитивні ефекти терапії тестостероном у чоловіків похилого віку, ідентичні таким у молодих чоловіків. Результати

тривалих досліджень ефектів терапії тестостероном стосуються переважно впливу на будову тіла та кісткову масу. Беззаперечно, що користь і ризик терапії тестостероном мають чітко обговорюватися з пацієнтом. Перед початком терапії необхідно провести обстеження простати та виявлення інших чинників ризику. Необхідною є оцінка відповіді на терапію тестостероном. У випадку відсутності поліпшення слід припинити лікування, а пацієнта обстежити на предмет виявлення інших можливих причин даної клінічної картини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
2. Избранные лекции по клинической андрологии / под. ред. Е.В. Лучицкого, В.А. Бондаренко. – Киев, Харьков: ООО "Нова Софт", 2010. – 144 с.
3. Кириллюк М.Л. Инволютивный синдром в клинической андрологии // Здоровье мужчины. – 2003. – №3(6). – С. 42-43.
4. Рекомендации ISA, ISSAM, EAU, EAA и ASA: диагностика, лечение и мониторинг возрастного гипогонадизма у мужчин. Обзор // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №2. – С. 56-63.
5. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2536-2559.
6. Defay R., Papoz L., Barny S. et al. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIABetes Mellitus (CALDIA) Study Group. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1998. – Vol. 22(9). – P. 927-34.
7. Dhataria K., Nagi D., Jones T.H. ABCD position statement on the management of hypogonadal males with type 2 diabetes // Practical Diabetes International. – 2010. – Vol. 27. – P. 408-412.
8. Fernandez-Balsells M.M., Murad H.M., Lane M. et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2560-2575.
9. Huhtaniemi I., Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment // Nature Reviews Urology. – 2011. – Vol. 8. – P. 335-344.
10. Raynaud J.P. Testosterone deficiency syndrome: treatment and cancer risk // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 114. – P. 6-105.
11. Simon D., Charles M.-A., Nahoul K. Association between Plasma Total Testosterone and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Adult Men: The Telecom Study // JCEM. – 1997. – Vol. 82(2). – P. 682-685.
12. Stampler J., Neaton J.D. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) – Importance Then and Now // JAMA. – 2008. – Vol. 300(11). – P. 1343-1345.
13. Stelato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 490-494.
14. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 159. – P. 507-514.
15. Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of Late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // New Eng. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 123-135.

РЕЗЮМЕ

Возрастной дефицит андрогенов у мужчин. Современные подходы к диагностике и лечению

М.Л. Кириллюк

В лекции представлены данные об эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенезе, клинике, диагностике, современном лечении и мониторинге возрастного дефицита андрогенов у мужчин.

Ключевые слова: возрастной дефицит андрогенов, лечение.

SUMMARY

Late-onset androgen deficiency syndrome in males. Modern approaches to diagnosis and treatment

M. Kirilyuk

The lecture presents data on epidemiology, classification, etiology and pathogenesis, clinic, diagnostics and modern treatment of late-onset male androgen deficiency syndrome.

Key words: androgen deficiency syndrome, treatment.

Дата надходження до редакції 05.08.2013 р.