

Влияние тестостерона ундеканата на факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболическим синдромом

А.А. Верткин², А.В. Наумов¹, Л.Ю. Моргунов², С.Ю. Калинин³, Е.В. Кривцова², Е.Н. Аринина¹, Е.С. Колосова¹, Ю.С. Полупанова¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²Междисциплинарная организация специалистов по изучению возрастной инволюции (МОСИВИ); ³ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии. Москва, Россия

Testosterone undecanoate effects on cardiovascular risk factors in men with metabolic syndrome

A.L. Vertkin², A.V. Naumov¹, L.Yu. Morgunov², S.Yu. Kalinchenko³, E.V. Krivtsova², E.N. Arinina¹, E.S. Kolosova¹, Yu.S. Plupanova¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University; ²Intersiplinary Organization of Researchers on Age Involution; ³Endocrinology Research Center, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние терапии тестостероном ундеканатом на некоторые модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Проведен скрининг андрогенного статуса у мужчин 35-75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Определяли антропометрические показатели, уровни общего и свободного тестостерона. У 50 пациентов с МС проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование влияния терапии тестостероном ундеканатом на клиническую симптоматику гипогонадизма, эректильную функцию (ЭФ), качество жизни (КЖ), показатели липидного спектра (ЛС), воспалительных маркеров: С-реактивного протеина (CRP), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6).

Результаты. У мужчин с ССЗ клинические и лабораторные признаки андрогенного дефицита присутствуют в 67,8% случаев, наличие висцерального ожирения усугубляет андрогенный дефицит. У пациентов, лечившихся тестостероном, к 30 неделе от начала лечения уменьшились клинические проявления андрогенного дефицита, улучшилась ЭФ и показатели КЖ. Восстановление дефицита андрогенов способствовало нормализации параметров жирового и липидного обменов. Исходные уровни воспалительных маркеров у пациентов превышали показатели, при которых увеличивается кардиоваскулярный риск. Терапия тестостероном ундеканатом достоверно снизила уровни CRP в 2 раза, TNF- α и IL-6 в 1,2 раза.

Заключение. У мужчин с ССЗ имеет место высокая распространенность гипогонадизма; при сочетанной патологии уровень тестостерона не зависит от возраста. Восстановление нормального содержания тестостерона способствует нормализации ЛС, улучшению КЖ. Терапия тестостероном ундеканатом безопасна и хорошо переносима.

Ключевые слова: метаболический синдром, андрогенный дефицит, тестостерон, факторы кардиоваскулярного риска, качество жизни.

Aim. To study testosterone undecanoate effects on some modifiable cardiovascular risk factors in men with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Androgen status screening (anthropometry, total and free testosterone level measurement) was performed in 35-75-year-old men with cardiovascular disease (CVD). In 50 MS patients, a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of testosterone undecanoate was performed, focusing on hypogonadism clinics, erectile function (EF), quality of life (QoL), lipid profile (LP), inflammatory markers: C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6).

Results. In men with CVD, clinical and laboratory androgen deficiency was observed in 67,8%, more often in those with visceral obesity. By Week 30 of testosterone treatment, androgen deficiency became less manifested clinically; EF, QoL, and LP also improved. Baseline levels of inflammatory markers pointed to elevated CVD risk. Testosterone undecanoate therapy was associated with significant, 2-fold reduction in CRP concentration, and 1.2-fold decrease in TNF- α and IL-6 levels.

© Коллектив авторов, 2008

Тел.: (495) 611-05-60

Факс: (495) 611-2297

e-mail: kafedrakf@mail.ru

Conclusion. In men with CVD, hypogonadism was widely prevalent; testosterone level was age-independent in combined pathology. Testosterone level normalization facilitated improvements in LP and QoL. Testosterone undecanoate therapy was safe and well-tolerated.

Key words: Metabolic syndrome, androgen deficiency, testosterone, cardiovascular risk factors, quality of life.

Хорошо известно, что наиболее важными факторами риска (ФР) развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является метаболический синдром (МС) и его основные составляющие: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и дислипидемия (ДЛП). Заболеваемость и смертность от ССЗ среди мужчин в 3-5 раз выше, чем среди женщин [1,2], у которых до наступления менопаузы реализуется антиатеросклеротическое действие эстрогенов [3]. Таким образом, налицо взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития ССЗ. Однако, в этом триединстве недостаточно еще сведений о роли андрогенного дефицита у мужчин, его вкладе в развитие ССЗ и возможности заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между сниженным уровнем тестостерона (Т), выраженностью атеросклероза и кардиоваскулярной патологией [4,5]. При наличии АГ, ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС) уровень Т на 10-15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста [6,7]. В ряде крупных исследований показана тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и МС у мужчин [8,9].

Была получена корреляция между уровнем свободного Т ($T_{св}$) и степени окклюзии коронарных артерий [4]. В другом исследовании было выявлено, что концентрация $T_{св}$ находится в обратном соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии [10].

Между тем, по данным Массачусетского Исследования Старения Мужчин — MMAS (Massachusetts Male Aging Study), концентрация общего Т ($T_{общ}$) с 30-35-летнего возраста снижается на 0,8%, а биодоступного Т — на 2-3% в год, что приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях и сопровождается снижением качества жизни (КЖ) [11].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о механизмах развития атеросклероза и инсулинорезистентности, при этом центральная роль в иницировании и прогрессировании этих процессов отводится воспалению [12-14].

Цитокины вызывают локальную воспалительную реакцию в стенке артерии, что, в свою очередь, приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, деградации фибрина и разрыву бляшки. Показано, что индекс массы тела (ИМТ), содержание триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и глюкозы независимо взаимосвязаны с уровнями воспалительных маркеров [15,16]. За период 1991-2002гг. выполнен ряд экспериментальных исследований, выявивших снижение уровней воспалительных

маркеров: фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL-6, IL-1), γ -интерферона в крови при введении андрогенов [17-22].

Таким образом, накопленные данные указывают на тесную взаимосвязь между снижением уровня Т и прогрессированием атеросклероза. Можно также прогнозировать позитивное влияние ЗГТ на течение кардиоваскулярной патологии, маркером которого помимо клинических данных могут служить динамическое исследование воспалительных цитокинов.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния тестостерона ундеcanoата на факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с дефицитом андрогенов.

Материал и методы

Первым этапом работы был скрининг андрогенного статуса у мужчин с ССЗ в двух многопрофильных стационарах Москвы, а также на базе ГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. Критериями включения в исследование были: возраст ≥ 35 лет, документированное ССЗ. Обязательным условием включения в исследование было получение от пациента добровольного информированного согласия. Критериями исключения являлись: врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом (анорхизм, монорхизм, синдром Клайнфельтера, синдром Каллмана, пангипопитуитаризм); приобретенный первичный гипогонадизм (травмы, облучение); лекарственно-обусловленное снижение секреции Т (глюкокортикоиды, антиандрогены, эстрогены), а также известные заболевания, приводящие к снижению секреции Т (гипотиреоз, гиперпролактинемия, опухоли гипофиза); операции на органах малого таза; анатомические изменения наружных половых органов; СД 1 типа, декомпенсация СД 2 типа (СД-2) (гликированный гемоглобин $> 8\%$); острый инфаркт миокарда, клинически выраженная сердечная недостаточность (СН) (III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA); онкологические заболевания, в т.ч. рак предстательной или грудной железы, опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; злоупотребление алкоголем. Критериями исключения служили: одновременное участие в другом клиническом исследовании, подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям, гиперчувствительность к препарату.

На первом этапе были осмотрены 400 мужчин: ИБС диагностирована в 18,5% случаев ($n=74$), АГ — в 69% ($n=276$), СД-2 — в 41% ($n=164$), ожирение — в 50% ($n=200$). Необходимо отметить, что в 60% ($n=240$) описанные заболевания сочетались друг с другом; в 102 (25,5%) наблюдениях — в комбинации с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Этих пациентов в дальнейшем не анализировали ввиду сложности оценки влияния сопутствующей патологии на андрогенный статус. Далее в исследование были включены 298 пациентов с ИБС, АГ, СД-2 и сочетаниями этих заболеваний (таблица 1) в возрасте 35-75 лет (Me; 25-75% — 54; 47-62). Большинство пациентов ($n=290$,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Заболевание	Число наблюдаемых		Средний возраст (Ме; [25-75%])
	абс.	%	
АГ	28	7	50 [43-58]
СД-2	22	5,5	51 [47-53]
АГ+ВО	76	19	50 [42-57]
АГ+СД-2	20	5	53 [47-57,5]
АГ+ВО+СД-2	78	19,5	55 [51-64]
ИБС+АГ	16	4	66 [60-73]
ИБС+АГ+ВО	14	3,5	60 [56-67]
ИБС+АГ+СД-2	12	3	62 [56-68]
ИБС+АГ+СД 2+ВО	32	8	59 [56,0-63,5]
Всего	298	74,5	54 [47-62]
Пациенты с наличием критериев исключения	102	25,5	54 [44-64]
Практически здоровые	40		52 [43-55]

97,3% от числа включенных в анализ) получали стандартную лекарственную терапию по поводу соматической патологии, в т.ч. регулярно 248 (85,5%), периодически — 42 (14,5%). 50 пациентов (17,2%) использовали монотерапию; 240 (82,8%) — комбинированную терапию (≥ 2 препарата).

148 больных СД-2 (90,2%) регулярно применяли пероральное сахароснижающее лечение, 18 пациентов (11%) — комбинировали его с инсулином.

Дополнительную группу контроля (ГК) составили 40 мужчин, сопоставимых по возрасту, социальному статусу и стажу курения, без хронических соматических заболеваний: реконвалесценты после острого бронхита, внебольничной пневмонии, сотрудники, признанные практически здоровыми по результатам диспансерных осмотров.

Вся информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием ФИО, возраста, адреса, телефона, профессии и места работы, анамнестических данных. Регистрировались результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Всем пациентам было проведено общее клиническое обследование, которое включало: сбор жалоб и анамнеза, уточнение вида проводимой терапии, физикальный осмотр с определением роста и МТ, ИМТ; общий клинический и биохимический анализы крови с обязательным определением уровня гликемии, ХС, ТГ, липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ЛНП, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ).

Исследование андрогенного статуса включало клиническую оценку дефицита андрогенов с использованием стандартной международной анкеты «Опросник возрастных симптомов мужчины» — AMS (Aging Males' Symptoms), состоящей из 17 вопросов с оценкой ответов по 5-балльной шкале, что позволяет выявить сексуальные, психологические и соматические нарушения у пациента.

Симптомы дефицита андрогенов считают невыраженными при количестве баллов 17-26, легкими — 27-36 баллов, выраженными — 37-49, тяжелыми — при сумме баллов > 50.

Степень нарушений эректильной функции (ЭФ) у больных оценивалась с помощью опросника МИЭФ-5 (краткий вариант Международного индекса эректильной функции, Rosen RC, et al., 1997).

Специальное лабораторное обследование включало определение уровней в сыворотке крови $T_{\text{общ}}$, лютеинизирующего гормона (с целью исключения первичного гипогонадизма), а также глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) методом иммуно-

ферментного анализа (ИФА) в лаборатории ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологии. Для анализа использовалась проба крови, взятая в 8-11 ч. утра.

Уровень $T_{\text{св}}$ определяли с помощью электронного калькулятора-конвертера, разработанного T.Fiers и J.M.Kaufman (на сайте <http://issam.ch/freetesto.htm>). Гипогонадизм диагностировали при наличии клинических симптомов андрогенного дефицита при уровне $T_{\text{общ}} < 12$ нмоль/л и/или уровне $T_{\text{св}} < 225$ пмоль/л.

У 50 пациентов с МС (International Diabetes Federation, 2005) изучали влияние ЗГТ тестостероном ундеканатом на некоторые модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска: висцеральное ожирение (ВО), ДПП, воспалительные маркеры и КЖ мужчин с андрогенным дефицитом.

Пациенты были рандомизированы в две группы: в первую (I) — основную группу (ОГ) вошли пациенты, получавшие тестостерон ундеканат ($n=30$), а вторую (II) — ГК составили пациенты, получавшие плацебо ($n=20$). На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным оцениваемым показателям (таблица 2).

Тестостерон ундеканат (Небидо®) — препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества, применяемый в виде внутримышечных (в/м) инъекций по 1000 мг. Согласно существующим рекомендациям по применению препарата, между 1-й и 2-й инъекциями интервал составил 6 недель, а перед 3-й и 4-й — 12 недель.

Перед назначением препарата, а также через 18 и 30 недель (соответственно перед 3-й и 4-й инъекциями) от начала лечения определяли окружность талии (ОТ), МТ, ИМТ, оценивалось состояние кардиоваскулярной системы, сексуальной функции: выраженность клинических проявлений андрогенного дефицита по опроснику AMS и ЭФ по опроснику МИЭФ; определяли уровни $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$, ГСПС, гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, глюкозы, общего ХС (ОХС), ЛВП, ЛНП, ТГ.

Для оценки влияния терапии тестостероном ундеканатом на КЖ была использована методика «Medical Outcomes Study 36 — Item Short Form Health Survey» (опросник SF-36), до и через 30 недель от начала лечения. Результаты опроса представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели: Физическое функционирование (Physical Functioning — PF), Ролевое фун-

Таблица 2

Клиническая характеристика ОГ и ГК

Показатель	Тестостерона ундеканат (n=30)	Плацибо (n=20)	p (критерий Манна-Уитни)
Возраст (Me[25-75%])	53,0 [42-56]	52,7 [48-59]	1,0
САД (M±SD)	151,3±15,2	149,5±15,8	0,68
ДАД (M±SD)	92±7,6	91±10,0	0,69
ОТ (Me[25-75%])	116 [108-122]	117,6 [110-124]	1,0
ИМТ (Me[25-75%])	34,2 [30,4-36,3]	34,8 [32,4-40,9]	1,0
ТГ (Me[25-75%])	2,3 [1,45-2,7]	2,0 [1,35-2,71]	1,0
ЛВП (Me[25-75%])	1,07 [0,86-1,38]	1,1 [0,94-1,44]	1,0
Глюкоза (Me[25-75%])	6,0 [4,8-6,7]	6,5 [5,4-6,4]	1,0
T _{общ} (Me[25-75%])	7,8 [5,9-9,7]	7,1 [4,2-9,9]	1,0
T _{св} (Me[25-75%])	134,5 [108-168]	135,2 [59,2-199]	1,0

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

кционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), Интенсивность боли (Body pain – BP), Общее состояние здоровья (General Health – GH), Жизненная активность (Vitality – VT), Социальное функционирование (Social Functioning – SF), Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), Психическое здоровье (Mental Health – MH). При подсчете результатов использовалась инструкция, подготовленная компанией «Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования» (Санкт-Петербург).

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» (Physical Health – PHsum) и «психический компонент здоровья» (Mental Health – MHsum), которые рассчитывались с помощью электронного калькулятора-конвертера на сайте <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

До и на фоне терапии оценивали уровень маркеров воспаления – С-реактивного протеина (CRP), IL-6, TNF-α – методом ИФА с помощью высокочувствительных реактивов Tina-quant-A CRP Lx (Roche, Швейцария) и Bender MedSystems (Австрия). Хранение образцов до проведения анализа осуществлялось при t -20 С. В исследование влияния тестостерона ундеканата на цитокины не включали пациентов с заболеваниями и состояниями, которые могут приводить к изменениям, характерным для острой воспалительной реакции (инфекционные и ревматические).

С целью контроля безопасности перед назначением лечения и на 30-й неделе от его начала всех пациентов осматривали урологи – проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, пальцевое ректальное обследование, до проведения которого определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА).

При статистической обработке результатов использовались методы вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «STASTISTICA 6» (Stat Soft, США). Для описания данных, распределение которых не отличалось от нормального, применяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); для выявления статистической значимости различий между группами данных применяли критерий Стьюдента. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывали с помощью медианы (Me), минимального значения (min), максимального значения (max), 25-го квартиля (25%) и 75-го квартиля (75%). Для определения статистической значимости различий данных между несвязанными группами использовался коэффициент Манна-Уитни, между связанными – критерий Вилкоксона. Оценку взаимосвязи количественных признаков проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

«Нулевая гипотеза» об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным андрогенный дефицит имеет место у большинства из обследованных пациентов с ССЗ, в отличие от здоровых мужчин того же возраста (таблица 3).

При этом сочетанная патология (АГ + ВО, АГ + СД-2, АГ + ВО + СД-2) независимо от возраста была ассоциирована со снижением уровня, как T_{общ}, так и T_{св}. При этом распространенность андрогенного дефицита и эректильной дисфункции (ЭД) была достоверно выше, чем у мужчин только с АГ, у которых гипогонадизм выявлен у 5 (17,9%), а ЭД – у 9 (32,1%).

При ИБС + АГ количество пациентов с андрогенным дефицитом было значимо выше – 68,8%, однако, скорее всего, существенный вклад в развитие гипогонадизма у этих больных вносит возраст (Me [25-75%] – 66,0 [60-73] лет).

Следует подчеркнуть, что наличие ВО при ССЗ, особенно в сочетании с СД-2, ассоциировано с андрогенным дефицитом в 96,8% случаев, хотя Me среднего возраста этой категории пациентов составила 59 лет.

Наиболее низкие показатели отмечены в группе больных с сочетанием ИБС, АГ, СД и ожирения: минимальные уровни T_{общ} и T_{св} составили 1,3 нмоль/л и 25,0 пмоль/л соответственно, что в 10 раз меньше нормальных значений. Это сопровождалось тяжелыми клиническими проявлениями гипогонадизма (Me среднего балла по шкале AMS составила 57) и ЭД в 100% случаев.

Одновременно у 90% обследованных, практически здоровых мужчин содержание Т соответствовало нормальным показателям, а ЭД легкой степени выявлена лишь у 5 (12,5%) человек.

При корреляционном анализе была обнаружена умеренная отрицательная корреляция ИМТ и уровня T_{св} ($r = -0,45$; $p = 0,01$).

Таким образом, андрогенный дефицит независимо от возраста тесно взаимосвязан с ВО, особенно в сочетании с АГ и СД-2, что ухудшает КЖ мужчин и

Таблица 3

Андрогенный статус и ЭД у пациентов с ССЗ

Нозологическая форма	Возраст	$T_{\text{общ}}$, нмоль/л	$T_{\text{св}}$, пмоль/л	Кол-во пациентов с андрогено-дефицитом, n (%)	Кол-во пациентов с ЭД (по опроснику МИЭФ), n (%)
	Me[25-75%]	Min-max; Me[25-75%]			
АГ	50 [43-58]	5,5-22,9 14,0[5,9-19,5]	127-532 322,6[223-434]	5 (17,9)	9 (32,1)
СД-2	51 [47-53]	2,3-19,5 10,6 [5,7-17,2]	28-532 250,6 [144-336]	11 (50)	9 (40,9)
АГ+ВО	50 [42-57]	3,2-22,9 9,6 [6,7-11,9]	108,0-579,0 256,0[134,5-344,5]	42 (55,3)	32 (40,8)
АГ+СД-2	53 [47-57,5]	1,4-17,9 8,4[6,8-10,4]	17,0-603,0 235,9[135,0-286,0]	15 (75)	13 (65)
АГ+ВО+СД-2	55 [51-64]	2,3-23,9 8,6 [4,9-10,4]	17,0-441,0 210,0 [122-301]	64 (82,1)	70 (89,7)
ИБС+АГ	66 [60-73]	3,2-18,7 9,1 [5,9-11,6]	92,5-504,0 263,5 [162,0-301,0]	11 (68,8)	12 (75)
ИБС+АГ+ВО	60 [56-76]	5,1-22,9 12,0 [8,6-13,3]	115,0-434,0 309,0 [249,0-381,0]	10 (71,4)	12 (85,7)
ИБС+АГ+СД-2	62 [56-68]	5,6-18,7 10,6 [7,3-11,7]	127,0-422,0 291,6 [242-379]	9 (75)	10 (83,3)
ИБС+АГ+СД-2+ВО	59 [56-63,5]	1,3-22,9 7,9 [5,1-9,8]	25,0-287,0 137,9 [95,0-181,0]	31 (96,8)	32 (100)
Всего	54 [44-64]			202 (67,8)	199(66,8)
Практически здоровые	52 [43-55]	4,4-25,4 14,9[11,7-16,6]	192,0-832,0 363,1[235,-467,0]	4 (10)	5 (12,5)

требует коррекции. Это и определило следующий этап исследования.

К 18-й неделе терапии уровень $T_{\text{общ}}$ в ОГ пациентов достоверно вырос с 8,1 [5,1-9,8] до 13,0 [8,8-15,8] нмоль/л, $T_{\text{св}}$ — со 139,0 [97,4-174] до 224,0 [148,0-325,0] пмоль/л, а к 30-й неделе все пациенты достигли эугонадного состояния: концентрации $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$ соответствовали нормальным значениям, составив 13,7 [12,4-16,7] нмоль/л и 297,0 [264,0-448,0] пмоль/л, соответственно (таблица 4).

В ГК содержание Т достоверно не изменилось. Уровни ГСПС, как в ОГ, так и ГК, также не изменились, оставаясь в пределах нормы.

Достижение нормального уровня Т сопровождалось уменьшением клинических проявлений андрогенного дефицита и улучшением показателей ЭФ (таблица 5). Так, Ме среднего балла по шкале AMS до лечения составила 41 (что соответствует выраженным клиническим проявлениям андрогенного дефицита), а через 30 нед. от начала лечения снизилась до 29 баллов («легкие» симптомы).

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении ЭФ: на фоне ЗГТ Ме среднего балла по шкале МИЭФ-5 статистически значимо увеличилась с 15 до 23, при этом число мужчин с тяжелыми проявлениями ЭД снизилось в ОГ с 33,4% до 3,3%.

В ГК показатели, характеризующие клинику андрогенного дефицита и ЭД, достоверно не изменились (таблица 5).

Нормальная ЭФ и отсутствие клинических проявлений дефицита Т являются важными характеристиками КЖ мужчины. Однако для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике все большее значение приобретают специальные стандартизованные опросники КЖ.

В исследовании был использован опросник SF-

36, характеризующий психосоциальные и физические аспекты КЖ.

На фоне достижения нормального уровня Т отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ за исключением параметра «Психическое здоровье» — МН и «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» — РР.

В то же время, RH_{sum} и MH_{sum} выросли достоверно ($p=0,04$ и $p=0,01$) (таблица 6).

Была отмечена отрицательная корреляция ИМТ и уровня $T_{\text{св}}$. Нормализация содержания Т на фоне андрогенотерапии уже к 30 нед. от начала лечения сопровождалась достоверным уменьшением ОТ со 116,0 [107,5-122] до 111,0 [100,0-118,0] см ($p=0,001$), соотношения ОТ/окружность бедер (ОБ) с 0,99 [0,95-1,05] до 0,96 [0,91-1,01] ($p=0,01$), а также достоверному снижению ИМТ с 34,2 [30,2-37,5] до 32,9 [28,1-35,8] кг/м² ($p<0,001$). При этом количество пациентов с ИМТ>30 кг/м² в группе андрогенотерапии уменьшилось на 20% с 23 до 17.

Таким образом, полученные результаты согласуются с литературными данными о положительном влиянии Т на регресс ВО — основного критерия МС.

ДЛП наряду с избыточной МТ является важнейшим ФР развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. В настоящем исследовании была оценена динамика показателей липидного спектра (ЛС) на фоне терапии тестостероном ундеcanoатом и плацебо (таблица 7).

Уровень ОХС в ОГ уже к 18 неделе от начала лечения достоверно снизился с 6,2 [5,1-6,9] до 5,4 [4,8-6,2] ммоль/л ($p=0,03$), а через 30 нед. — до 4,7 [4,0-5,6] ммоль/л ($p=0,002$), при этом у 15 (50%) пациентов vs 2 до начала терапии ($p=0,002$) был достигнут целевой уровень ОХС — 5 ммоль/л (ВНОК, 2005).

Высокая концентрация ТГ является независимым неблагоприятным фактором кардиоваскулярного

Таблица 4

Динамика уровней тестостерона и ГСПС (Ме [25%-75%])

группа	показатель	исходно	через 18 нед.	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 нед.)
ГК	T _{общ} (нмоль/л)	7,2 [4,2-9,9]	7,3 [4,9-7,5]	6,0 [2,9-7,8]	1,0
	T _{св} (пмоль/л)	135,2 [59,2-199,0]	133,3 [93,2-145]	115,4 [73,4-145,0]	1,0
	ГСПС (нмоль/л)	45,2 [22,6-63,3]	39,0 [27,1-50,8]	31,3 [29,2-38,1]	0,6
ОГ	T _{общ} (нмоль/л)	8,1 [5,1-9,8]	13,0 [8,8-15,8]	13,7 [12,4-16,7]	<0,001
	T _{св} (пмоль/л)	139,0 [97,4-174]	224,0 [148,0-325,0]	297,0 [264,0-448,0]	0,001
	ГСПС (нмоль/л)	33,9 [24,7-43,8]	38,8 [30,3-55,5]	29,8 [21,9-32,0]	0,8

Таблица 5

Динамика выраженности клинических симптомов ЭД и андрогенного дефицита (Ме [25%-75%])

группы	показатель	исходно	через 18 нед.	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 нед.)
ГК	Балл AMS	40,0 [27,0-51,0]	38,0 [27,0-47,0]	39,0 [30,0-55,0]	1,0
	Балл МИЭФ	13,0 [7,0-21,0]	14,0 [11,0-21,0]	13,0 [8,0-18,0]	0,72
ОГ	Балл AMS	41,0 [34,0-47,0]	30,0 [27,0-40,0]	29,0 [23,0-32,0]	<0,001
	Балл МИЭФ	15,0 [9,0-18,0]	19,0 [17,0-24,0]	23,0 [20,0-25,0]	<0,001

Таблица 6

Динамика показателей КЖ (Ме [25%-75%])

Показатель	ОГ		p	ГК		p
	исходно	через 30 нед.		исходно	через 30 нед.	
PF	80 [60-80]	95 [85-100]	0,02	75 [52,5-80]	65,8 [52,5-80]	1,0
RP	50 [0-75]	100 [62,5-100]	0,2	50 [25-75]	52,0 [25,0-75,0]	1,0
BP	41 [41-51]	100 [73-100]	0,02	51 [41-62]	52,2 [41,0-62,0]	1,0
GH	40 [30-47]	76 [67-82]	0,01	47 [40-62]	51,5 [40,0-62,0]	0,2
VT	45 [40-50]	72,5 [67,5-80]	0,01	45 [40-60]	50,0 [42,5-65,0]	0,1
SF	50 [50,0-62,5]	93,5 [75-100]	0,02	62,5 [50-62,5]	59,0 [50,0-62,5]	1,0
RE	66 [33-66,6]	100 [66,7-100]	0,01	66,3 [33,1-66,6]	56,1 [33,3-66,6]	1,0
MH	56 [40-64]	86 [66-90]	0,07	56 [40-64]	62,6 [54,0-80,0]	0,2
PHsum	48,7 [42,7-51,2]	55,9 [48-58,8]	0,04	46,9 [41-51,2]	48,6 [39,0-52,0]	1,0
MHsum	35,3 [34,2-37,9]	54,0 [46,6-55,9]	0,01	36,3 [34,2-38,2]	36,5 [33,2-39,5]	0,5

риска [23]. В настоящем исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение ТГ у пациентов, получавших тестостерон ундеканат, с 1,9 [1,5-2,6] до 1,5 [1,0-2,4] ммоль/л уже через 18 недель, и до 1,3 [1,0-1,6] ммоль/л ($p < 0,001$) – через 30 нед. от начала лечения. В итоге, целевой уровень ТГ – $< 1,7$ ммоль/л был достигнут у 24 (48%) пациентов vs 10 (20%) до начала лечения ($p < 0,001$).

Сегодня не вызывает сомнения протективная роль ХС ЛВП в развитии атеросклероза, т.е. «их принято называть фактором антириска». Как показали результаты работы, уровень ХС ЛВП достоверно возрос в группе пациентов, получавших тестостерон ундеканат, составив 1,12 [0,91-1,43] и 1,35 [1,04-1,55] ммоль/л, соответственно, до начала лечения и через 30 нед. ($p = 0,016$). При этом целевой уровень ХС ЛВП

$> 1,2$ ммоль/л был достигнут у 18 пациентов vs 11 до начала лечения ($p = 0,05$).

Статистически достоверные различия показателей содержания ХС ЛНП в ОГ к 30-й нед. лечения отсутствовали ($p = 0,75$).

В ГК анализировавшиеся показатели ЛС достоверно не изменились.

Таким образом, нормализация содержания Т на фоне андрогенотерапии сочетается с улучшением ЛС – фактора сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время висцеральная жировая ткань рассматривается как самостоятельный орган, поскольку установлено, что в ней секретируется ряд гормонов и цитокинов, большинство из которых оказывают неблагоприятное действие на метаболические процессы [24]. Основными цитокинами, продуцируемыми

Таблица 7

Динамика показателей ЛС (Ме [25%-75%])

группы	показатель (ммоль/л)	исходно	через 18 нед.	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона – между исходным значением и через 30 нед.)
ГК	ОХС	6,4 [5,2-7,6]	6,1 [5,1-6,7]	6,5 [5,5-7,4]	1,0
	ЛВП	1,0[0,94-1,44]	1,1[1,08-1,43]	1,2[1,21-1,84]	0,6
	ЛНП	4,3 [3,4-5,9]	4,4 [3,5-5,2]	5,1 [4,3-5,9]	1,0
	ТГ	2,0 [1,4-2,7]	1,7 [1,1-2,0]	1,8 [1,3-1,6]	0,6
ОГ	ОХС	6,5 [5,1-6,9]	5,6 [4,8-6,2]	4,7 [4,0-5,6]	0,002
	ЛВП	1,0 [0,91-1,43]	1,2[1,05-1,56]	1,32[1,04-1,55]	0,016
	ЛНП	4,2[3,24-4,6]	3,6[3,1-4,4]	3,2[2,4-4,1]	0,75
	ТГ	1,9 [1,5-2,6]	1,5[1,0-2,4]	1,3[1,0-1,6]	<0,001

Таблица 8

Динамика воспалительных цитокинов (min-max, Ме [25%-75%])

группа	показатель	исходно	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона)
ГК	CRP (мг/л)	0,6-13,3 4,0 [0,6-6,0]	0,5-8,8 4,9 [0,7-8,5]	1,0
	TNF- α (пг/мл)	11,1-15,7 13,2 [12,1-13,9]	10,1-14,5 12,0 [11,5-12,1]	0,45
	IL-6(пг/мл)	2,8-4,4 3,2 [2,8-3,2]	2,7-4,5 3,2 [2,7-3,3]	0,22
ОГ	CRP (мг/л)	0,4-11,1 3,8 [1,4-4,1]	0,1-4,9 1,8 [0,6-3,1]	0,04
	TNF- α (пг/мл)	11,9-24,7 13,7 [12,3-15,3]	10,1-17,1 11,2 [10,7-14,0]	0,005
	IL-6(пг/мл)	2,6-16 3,7 [3,0-3,8]	2,6-12,5 3,1 [2,8-3,0]	0,01

адипоцитами, являются CRP, TNF- α , IL-1, IL-6 и др.

В исследовании было изучено влияние терапии тестостероном ундеcanoатом на уровни провоспалительных цитокинов – CRP, IL-6 и TNF- α – у мужчин с МС (таблица 8).

В результате исследования, Ме исходных средних значений CRP составляли 4,0 мг/л в ГК и 3,8 мг/л в ОГ (p=1,0). По данным HPF (Health Professionals Follow-up study) концентрация CRP > 3 мг/л ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,8 раза [25]. Использование же тестостерона ундеcanoата привело к снижению CRP в 2 раза (p=0,01).

Исходные уровни IL-6 достоверно не различались, составив 3,2 [2,8–3,2] пг/мл и 3,7 [3,0–3,8] пг/мл, соответственно, в ГК и ОГ (p=1,0). Согласно результатам широкомасштабного исследования Health

ABC Study (Health, Aging, and Body Composition study), концентрация IL-6 $\geq 2,11$ пг/мл независимо от других ФР тесно связана с развитием ИБС, инсульта и СН. Уровень IL-6 $\geq 3,3$ мг/л является значимым предиктором развития периферического атеросклероза в ближайшие 5 лет [26]. На фоне терапии тестостероном ундеcanoатом уровень IL-6 достоверно снизился до 3,1 [2,8–3,0] пг/мл (p=0,01). В ГК статистической разницы показателей получено не было.

В цитируемом исследовании Health ABC Study выявлено возрастание риска кардиоваскулярных событий в 1,6 раза при увеличении концентрации TNF- α $\geq 3,5$ пг/мл. В настоящем исследовании у пациентов исходные уровни TNF- α более чем в 4 раза превышали нормальные показатели и достоверно (p=0,005) снижались на фоне андрогенотерапии.

Таблица 9

Показатели, отражающие состояние предстательной железы и функциональную способность печени и почек (Ме [25–75 %])

группа	показатель	исходно	через 30 нед.	p (критерий Вилкоксона)
ГК	ПСА	0,73 [0,38–1,13]	0,93 [0,5–1,4]	0,02
	Билирубин	13,5 [9,1–14,2]	14,3 [11,1–16,5]	0,29
	АСТ	40,3 [18,6–55,5]	29,6 [20,6–35,1]	0,72
	АЛТ	43,3 [26,1–37,5]	32,6 [18,8–27,7]	0,29
	Креатинин	92,8 [67,5–107,5]	89,3 [71,0–104,0]	0,68
ОГ	ПСА	0,8 [0,4–1,13]	0,9 [0,5–1,8]	0,07
	Билирубин	13,6 [11,1–18,7]	19,9 [9,8–35,3]	1,0
	АСТ	26,0 [23,1–33,6]	21,8 [20,6–33,9]	1,0
	АЛТ	29,9 [20,9–40,6]	27,4 [23,6–38,1]	0,75
	Креатинин	82,0 [74,0–89,0]	80,0 [69,0–90,5]	0,47

Таким образом, можно констатировать, что Т является противовоспалительным гормоном, патогенетически влияющим на факторы атеросклероза и кардиоваскулярный риск.

Терапия тестостероном ундеканоатом в течение 30 нед. не сопровождалась статистически значимым изменением показателей, отражающих состояние предстательной железы и функциональную способность печени и почек (таблица 9).

У 5 (13,3 %) пациентов в ОГ и у 3 (15 %) в ГК отмечалась умеренная кратковременная болезненность в месте инъекции препарата. У 1 пациента, лечившегося тестостероном ундеканоатом, отмечено появление единичных элементов акне на спине, что, однако, не потребовало отмены препарата или дополнительного лечения.

Выводы

Приобретенный андрогенный дефицит ЭД у кардиологических больных диагностируется почти в 70 % случаев, что многократно больше, чем у здоровых лиц. Особенно в худшем положении

находятся пациенты с сочетанием ИБС, АГ, СД-2 и ВО, у которых эти нарушения имеют место почти у каждого.

Надежным способом коррекции приобретенного дефицита андрогенов и ЭД служит ЗГТ с использованием тестостерона ундеканоата. Эта терапия в интервале 18–30 недель обеспечивает нормализацию концентрации $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$, уменьшает клинические проявления андрогенного дефицита, улучшает ЭФ и КЖ.

Восстановление андрогенного статуса сопровождается уменьшением выраженности ВО, концентрации ОХС и ТГ, повышением содержания ЛВП.

При сочетании МС с гипогонадизмом имеет место значительное повышение уровней CRP, IL-6 и TNF- α , являющимися маркерами повышенного кардиоваскулярного риска. Терапия тестостероном ундеканоатом снижает эти показатели, что следует учитывать при создании индивидуализированных программ профилактики и лечения ССЗ.

Терапия андрогенного дефицита тестостероном ундеканоатом при соблюдении противопоказаний безопасна и хорошо переносится.

Литература

- Gruen G and Connor B-. A prospective study of sex hormone-binding globulin and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2999–3003.
- Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events Results From the Health ABC Study. *Circulation* 2003; 108 (19): 2317–22.
- Sullivan JM. Estrogens, menopause, and coronary artery disease. *Cardiol Clin* 1996; 14(1): 105–16.
- Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(5): 701–5.
- English KM, Steeds RP, et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906–11.
- Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов. *РМЖ* 2002; 10: 28–33.
- Gray A, Feldman HA, McKinley JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men. Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(5): 1016–25.
- Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 682–5.
- Chen RY, Wittert GA, Andrews GR. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 429–35.
- Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous Sex Hormones and Progression of Carotid Atherosclerosis in Elderly Men. *Circulation* 2004; 109: 2074–9.
- Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25–31.
- Barud W, Paluszinski R, Piotrowska-Swirszcz A, et al. Sex hormones, HDL cholesterol and other lipoproteins in older males. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 18(105): 295–7.
- Bogdanski P, Kujawska-Luczak M, Lacki J, Pupek-Musialik D. Evaluation of selected interleukins, tumor necrosis factor, insulin and leptin in obese patients with hypertension. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; 15(88): 347–9; discussion 349–51.
- Bruun JM, Verdich C, Toubro S, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(5): 535–42.
- Aronson D, Bartha P, Zinder O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(5): 674–9.
- Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71(1): 92–100.
- Araneo BA, Dowell T, Diegel M, Daynes RA. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991; 78(3): 688–99.
- Li ZG, Danis VA, Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(2): 157–62.
- Chao TC, Van Alten PJ, Greager JA, Walter RJ. Steroid sex hormones regulate the release of tumor necrosis factor by macrophages. *Cell Immunol* 1995; 160(1): 43–9.
- Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol* 1997; 159(1): 3–6.
- Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1999; 70(6): 604–9.
- Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, et al. Testosterone inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 2002; 530(1–3): 129–32.
- Carson CC. Oral and injectable Medications for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Cur Urol Rep* 2000; 1: 307–12.
- Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330(6): 280–9.
- Malik S, Wong ND, Franklin S, et al. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1833–4.
- Gillum R, Mussolino M, Madans J. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 628–38.

Поступила 25/07–2007