

Андрогенодефицит и возможности заместительной гормональной терапии у мужчин

к.м.н. Макарян А.

А.

Кафедра урологии

УГМУ

Екатеринбург 2014 г.

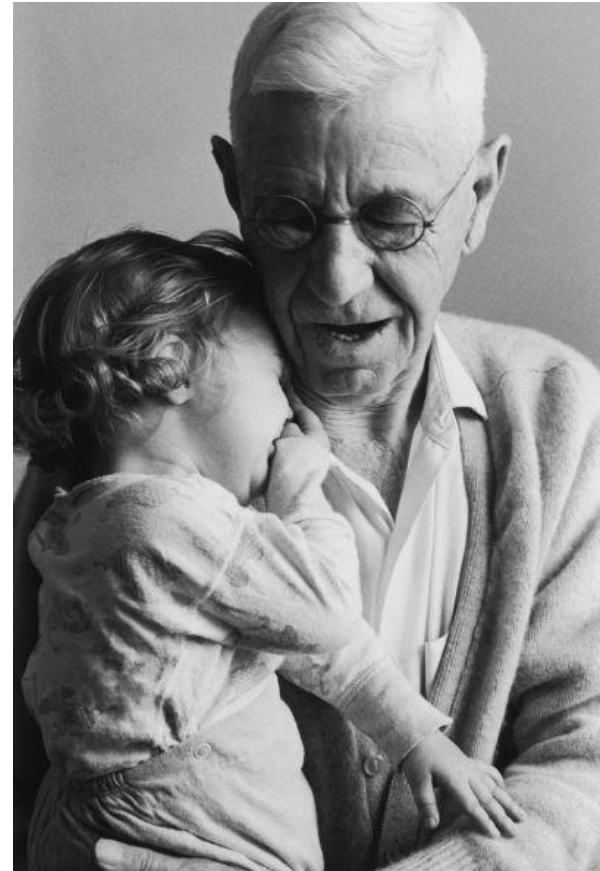
Жизнь мужчины



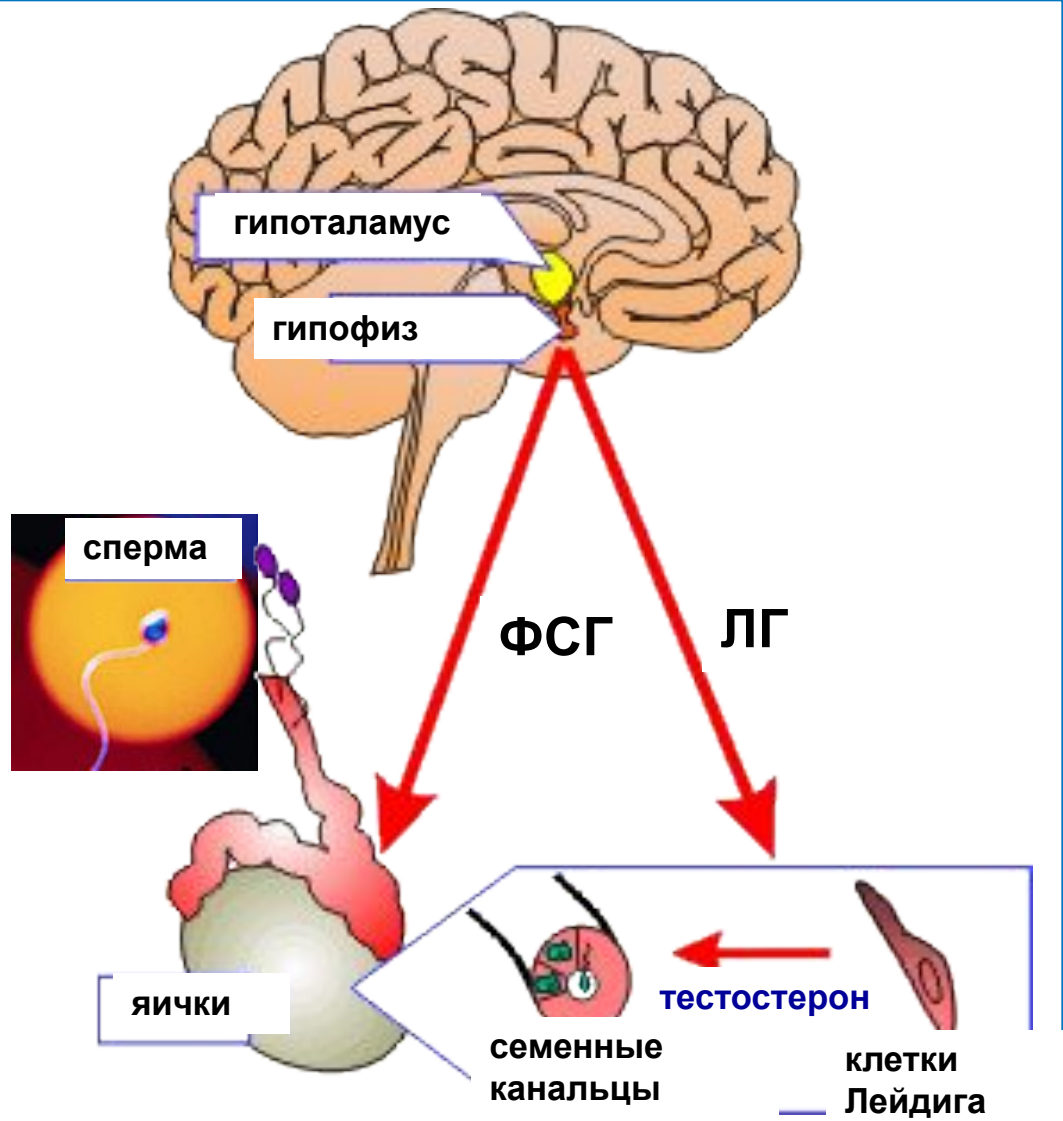
Stages of Man's Life from the Cradle to the Grave—The Life and Age of Man
Lithograph by William B Burford (c 1883).

“Благодаря гормонам человек живет, оставаясь здоровым и жизнерадостным, благодаря гормонам он сохраняет возможность жить долго и.....более счастливо”

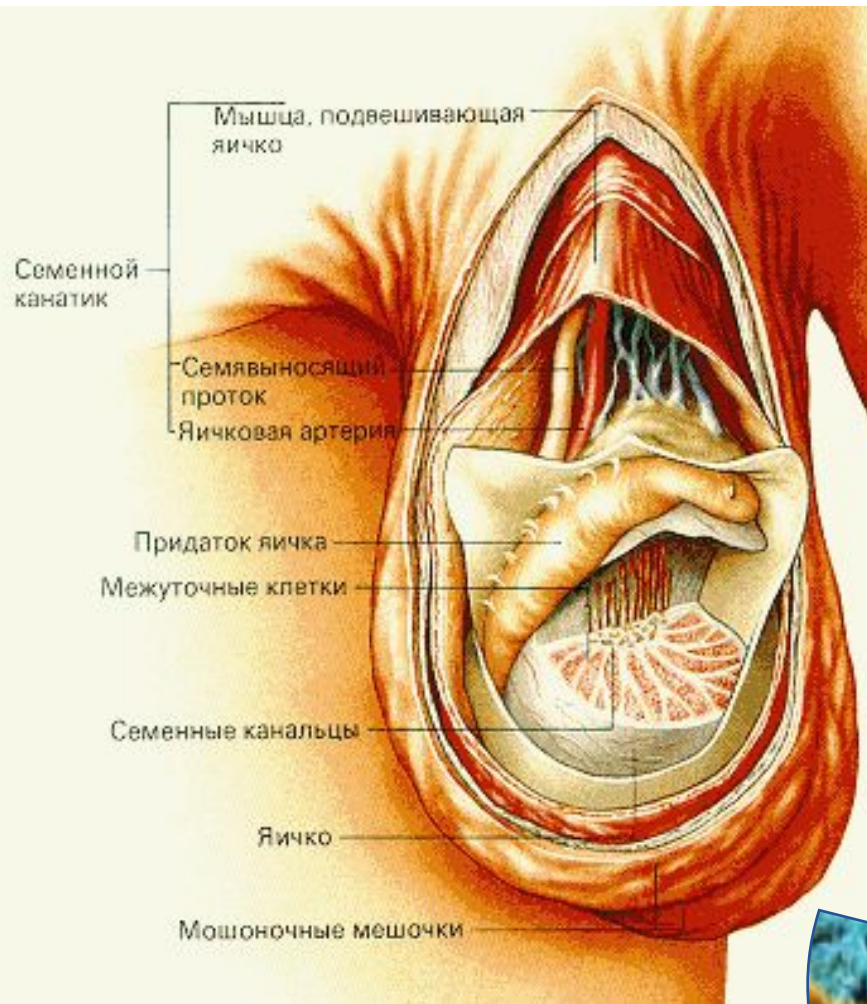
Эжен Эртог



Регуляция репродуктивной функции



Яички



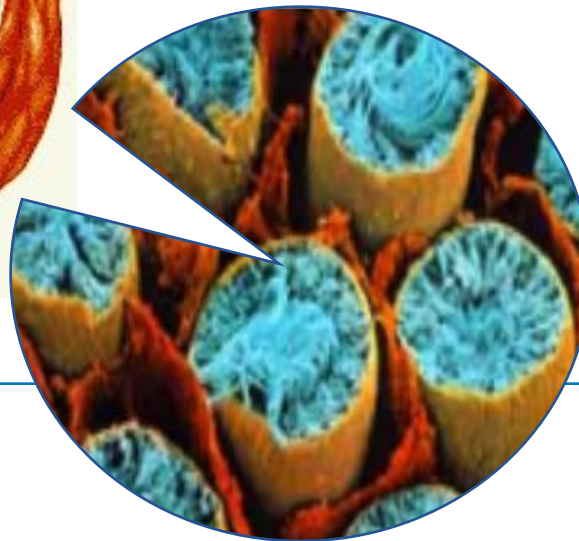
Двойная функция:

- Экзокринная (сперматогенез)
- Эндокринная (гормонообразование)

Огромная репродуктивная активность

- 10-20 млн гамет в день

50% объема – семенные канальцы



Роль тестостерона для организма мужчины

Наиболее важный эндогенный половой гормон в мужском организме

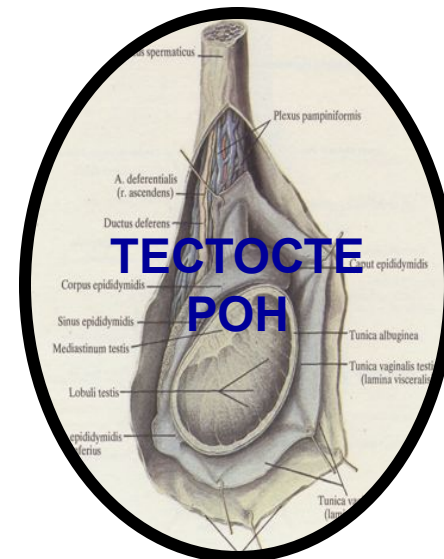
Секреция в основном происходит в яичках

Действует непосредственно или с помощью метаболитов

Функции

- Андрогенные
- Анаболические
- Антигонадотропные
- Репродуктивные
- Психофизиологические
- Гемопозэ

Гонадотропные
гормоны



Действие тестостерона и его активных метаболитов

Тестостерон

5 α -редуктаза



ДГТ

Рецепторы к андрогенам

Половая дифференцировка
Вторичное оволосение
Продукция сала
Простата

Половая дифференцировка
Мышцы/Кости
Эритропоэз
Психотропное действие
Потенция/либидо
Липидный профиль

Ароматаза



Эстрадиол

Рецепторы к эстрогенам

Костная ткань
Психотропное действие
Метаболизм липидов
Простата

Содержание тестостерона в крови (норма)

5-7 мг тестостерона продуцируются ежедневно клетками Лейдига

Нормальное содержание в крови:

Общий

12-41 нмоль/л

=

300-1200 нг/дл

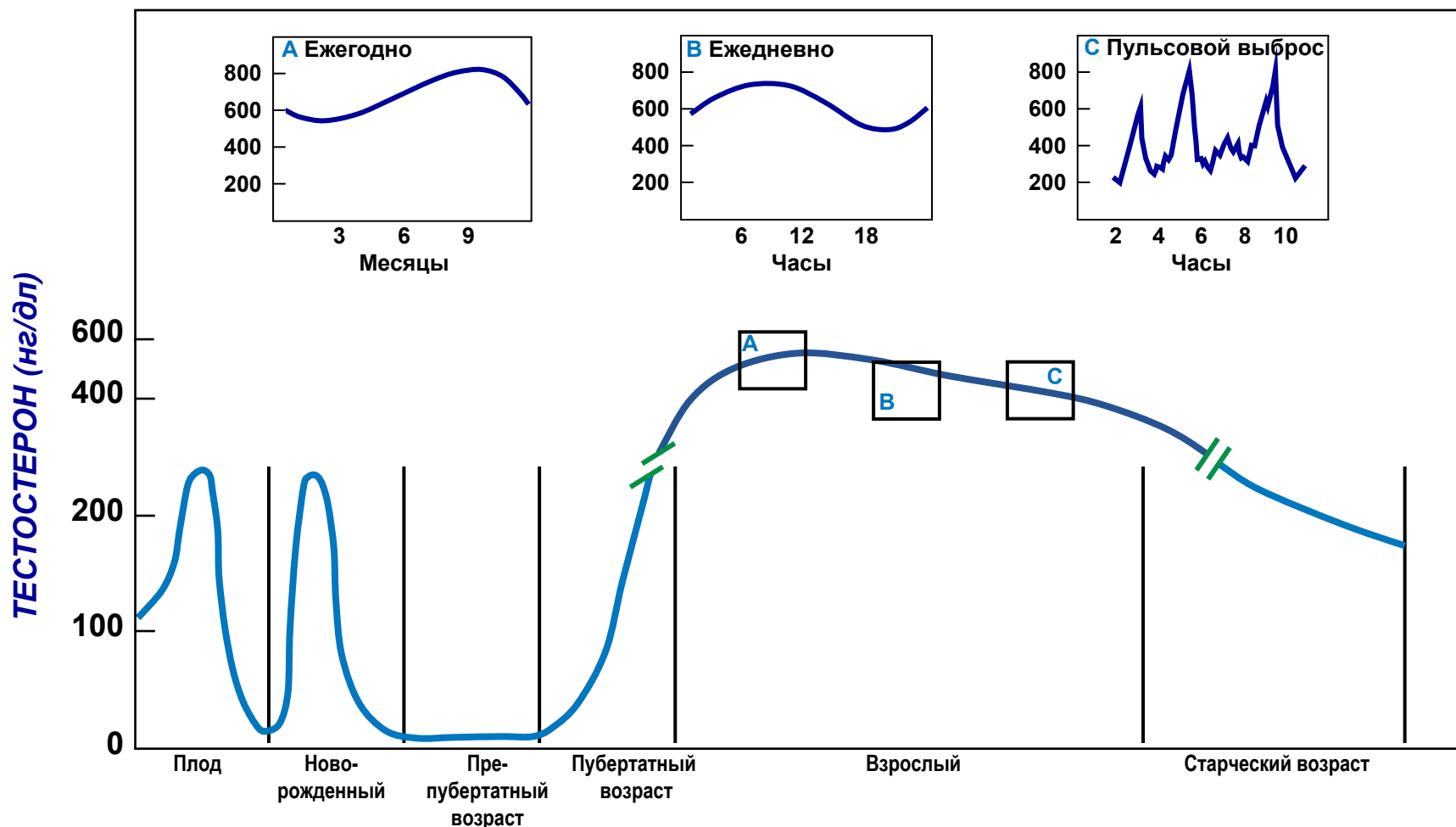
Свободный

180-970 пмоль/л

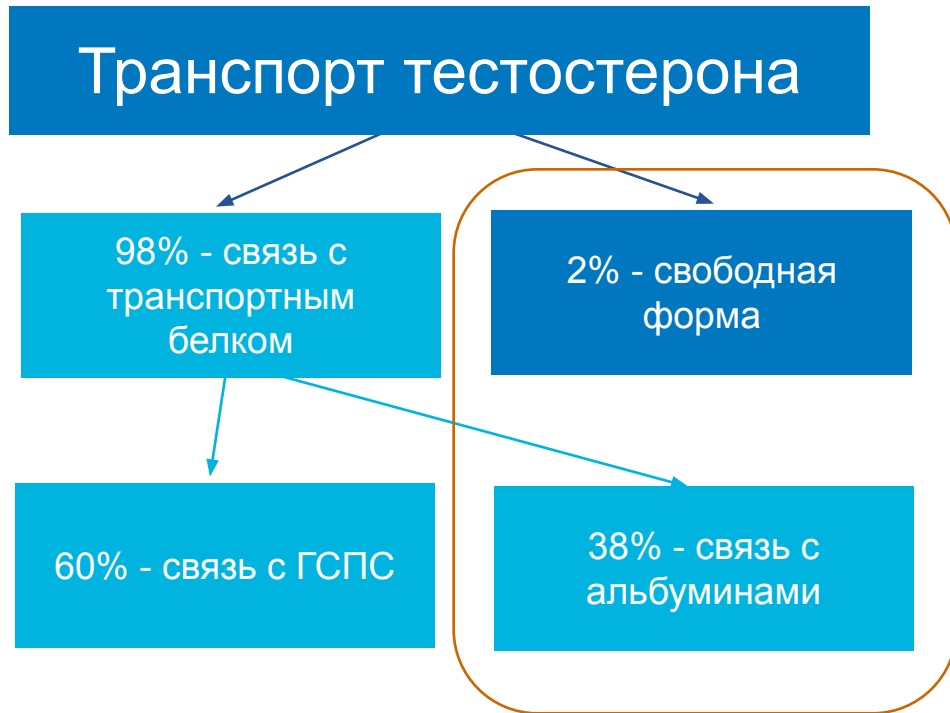
=

52–280 пг/мл

Концентрация тестостерона в периферической крови мужчин: возрастные, сезонные, суточные и пульсовые колебания

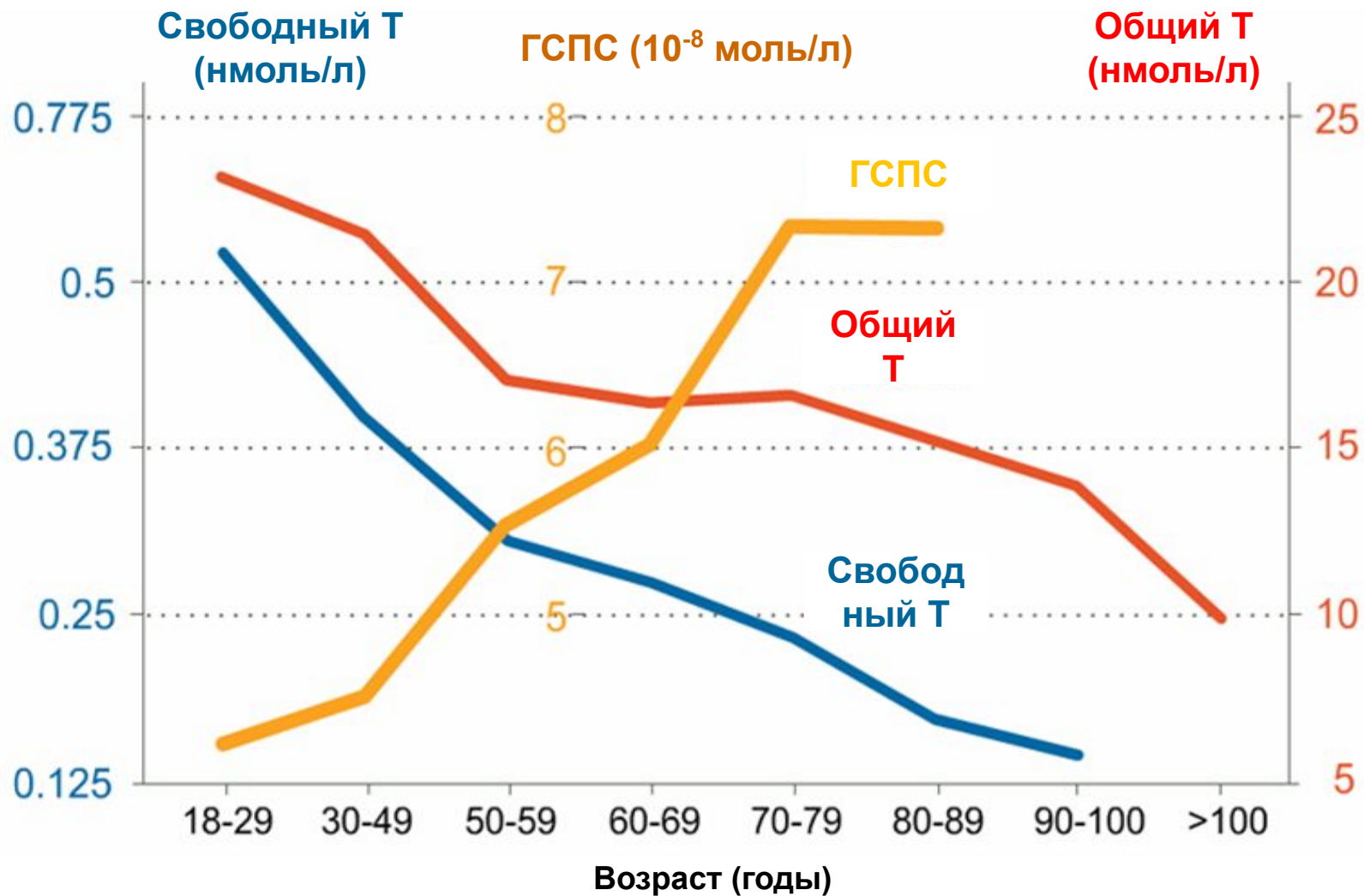


Транспорт тестостерона



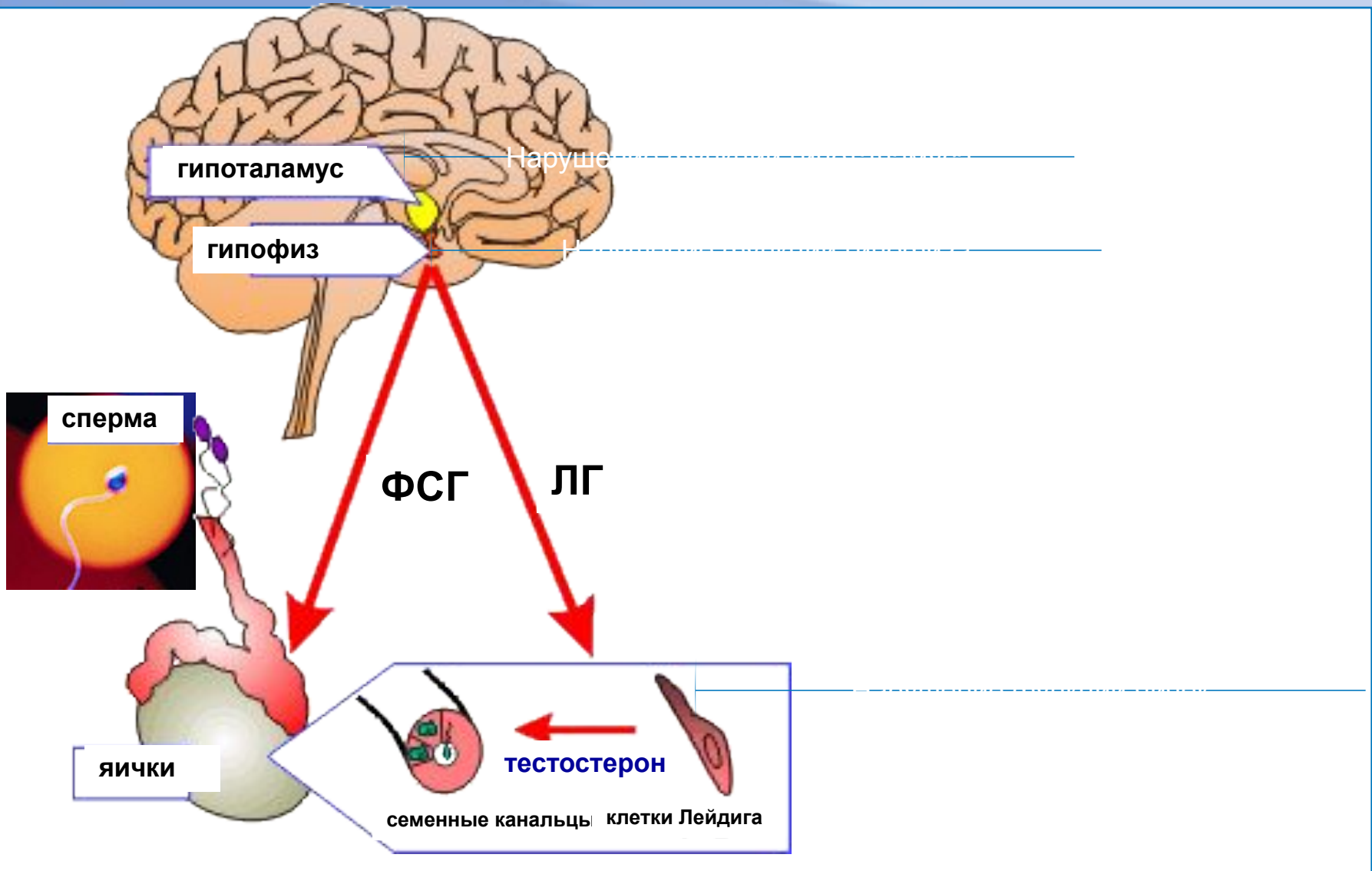
Биодоступный
тестостерон

Изменения с возрастом



Vermeulen A, Ann Med 1993;25:531

Как развивается гипогонадизм?



Классификация гипогонадизма

Гипогонадизм

Первичный

Гипогонадная функция яичек

Синдром Клайнфельтера, орхит, врожденная или приобретенная анорхия, патология опущения, опухоли яичек и др.

Вторичный

Гипоталамус

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Кальманна, конституциональная задержка роста и развития и др.

Резистентность органов-мишеней

Феминизация в результате резистентности рецепторов к андрогенам или дефицитом 5-альфа-редуктазы, дефицит эстрогенов

Гипофиз

Гипопитуитаризм, опухоли гипофиза и др.

Связанный с возрастом

Возрастной андрогенодефицит

Врожденное заболевание (47,XXY)

Частота в популяции - 0.2%.

Клиническая картина:

- Уменьшение размеров яичек
- Отсутствие фертильности
- Гинекомастия
- Заболевание становится очевидным в пубертате (в детстве незаметно)



© SCHERING AG

Возрастное снижение секреции тестостерона

Распространенность

40–60 лет: 7%

60-80 лет: 21%

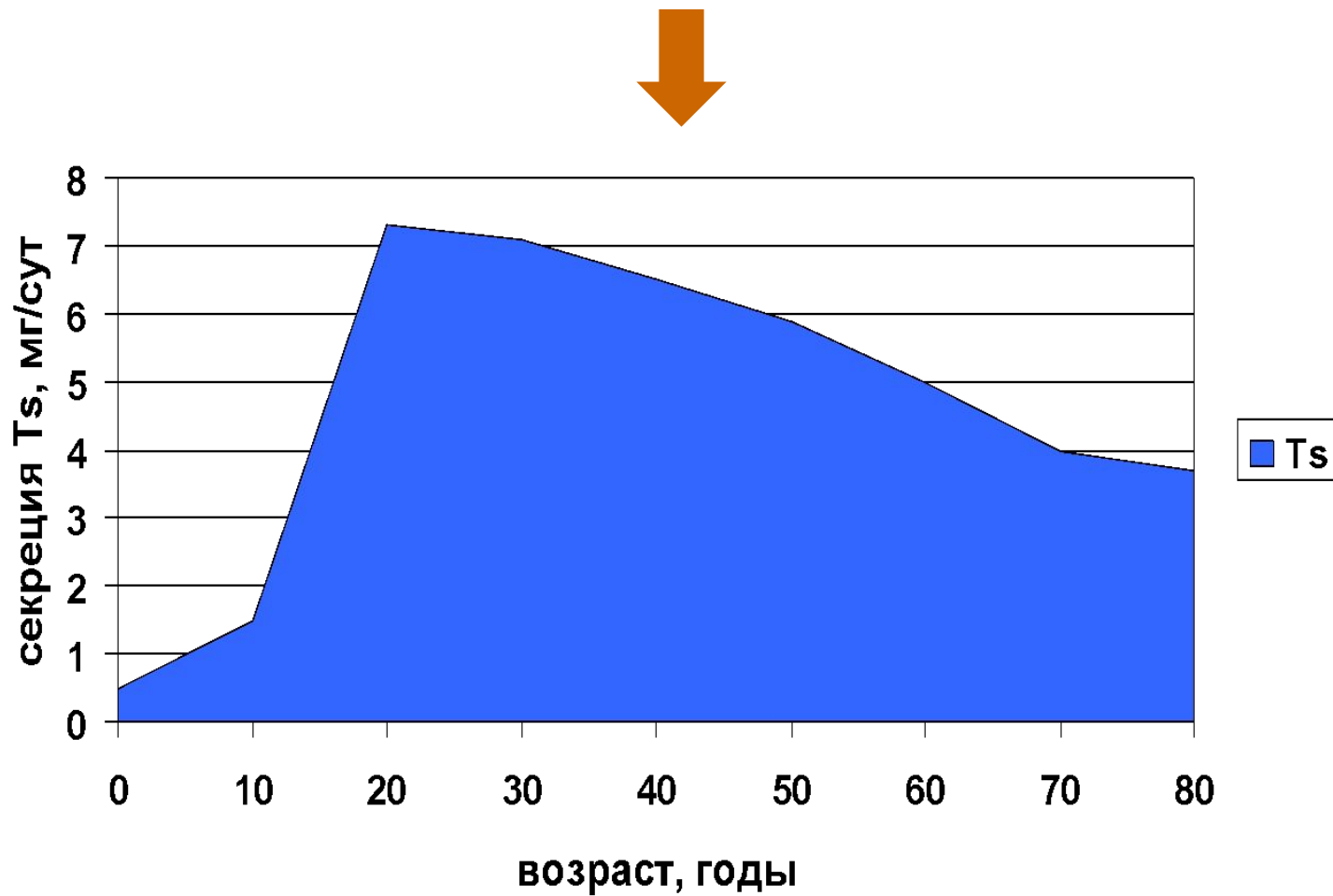
>80 лет: 35%

Клиника

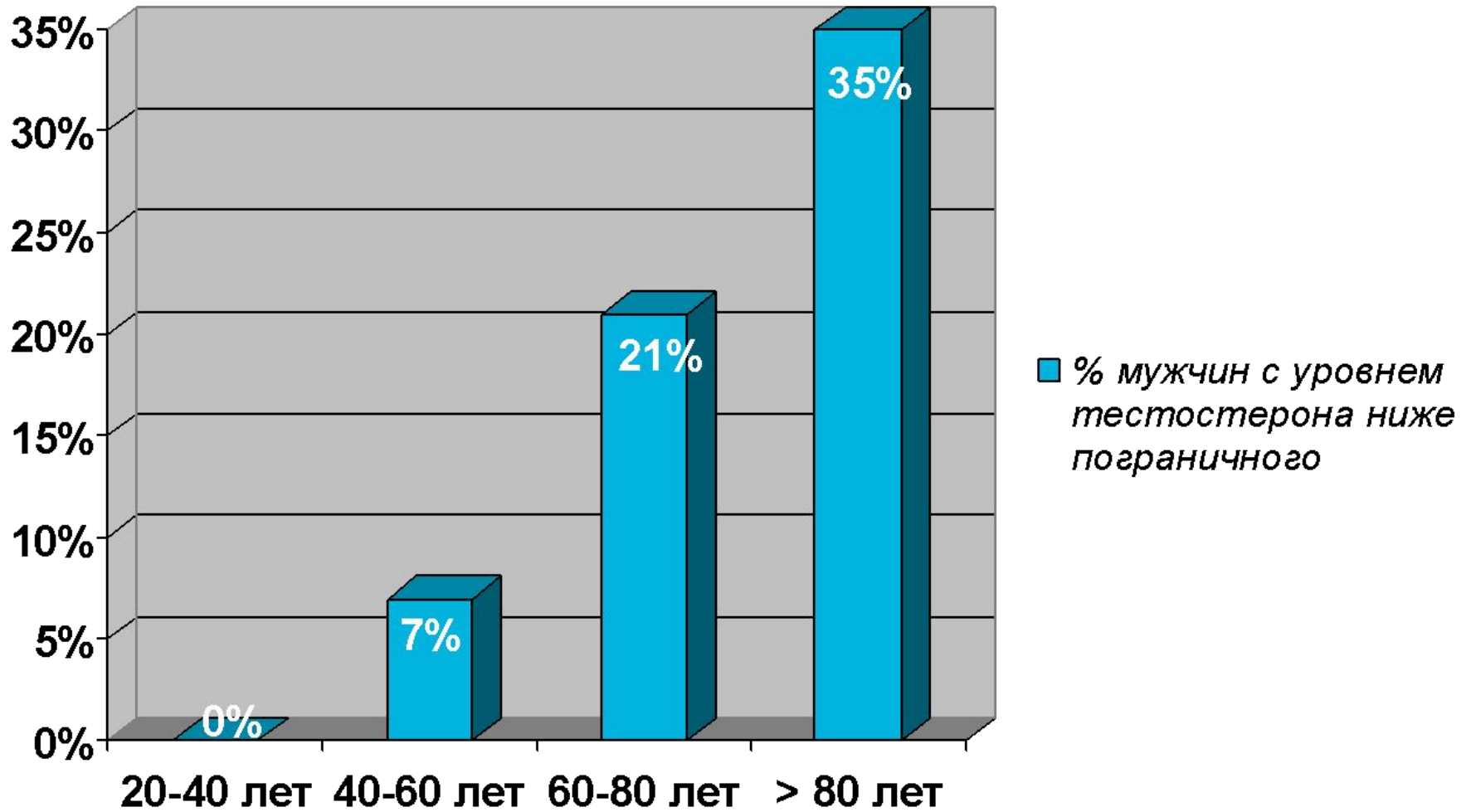
- Сексуальные нарушения
- Психоэмоциональные нарушения
- Соматические проблемы



Секреция общего Ts в зависимости от возраста



Процент мужчин со сниженным уровнем тестостерона в зависимости от возраста



Vermeulen, A, Horm Res 43: 25 (1995)

Эректильная дисфункция и тестостерон

ЭД может быть результатом снижения уровня тестостерона¹

Определение тестостерона необходимо при диагностике ЭД²

Тестостерон модулирует желание, возбуждение и оргазм³

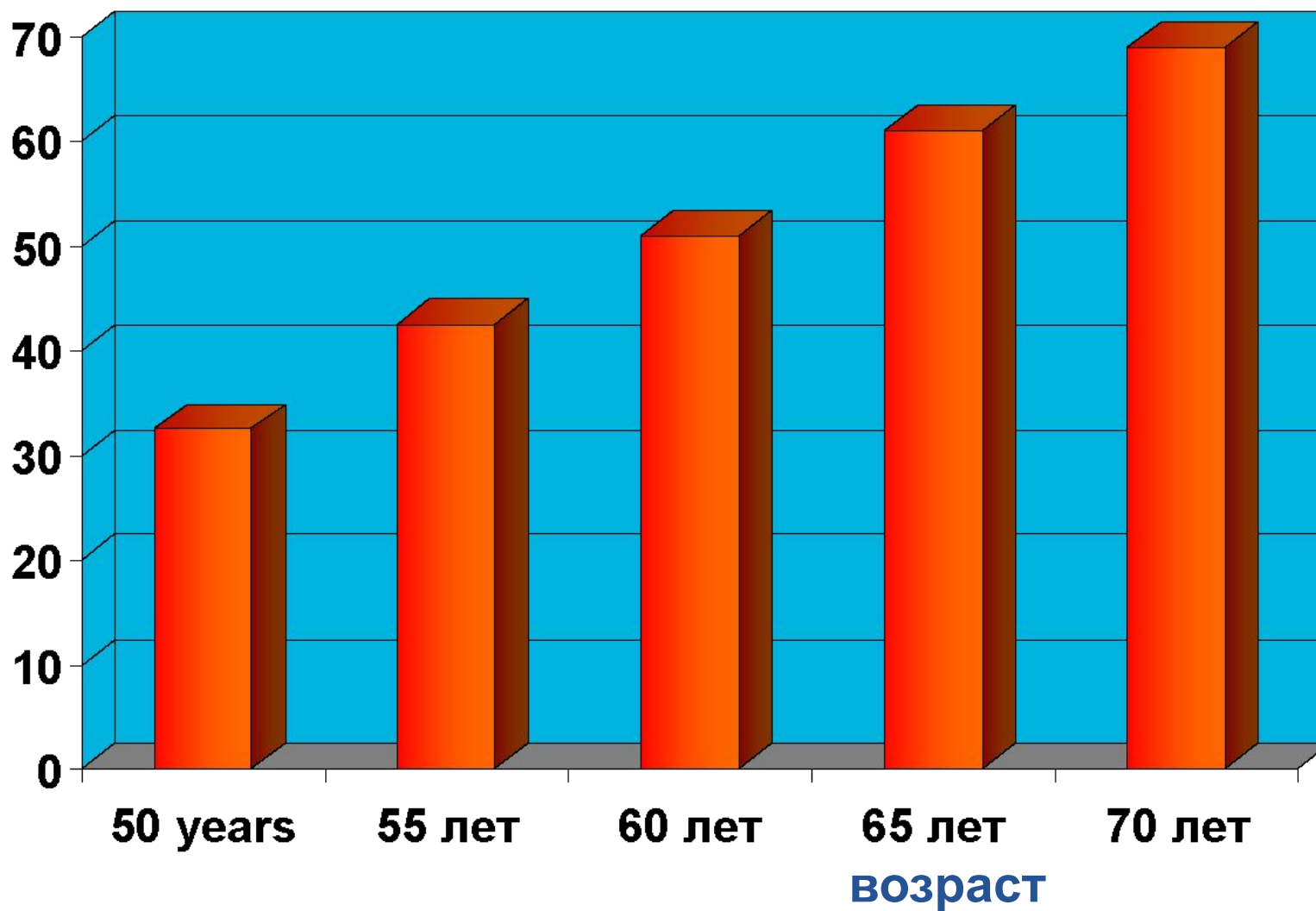
Снижение уровня тестостерона ассоциируется со снижением возбуждения и либидо⁴

Назначение тестостерона позволяет получить эффект в некоторых случаях неэффективности ИФД-5, усиливая эрекцию и оргазм⁵

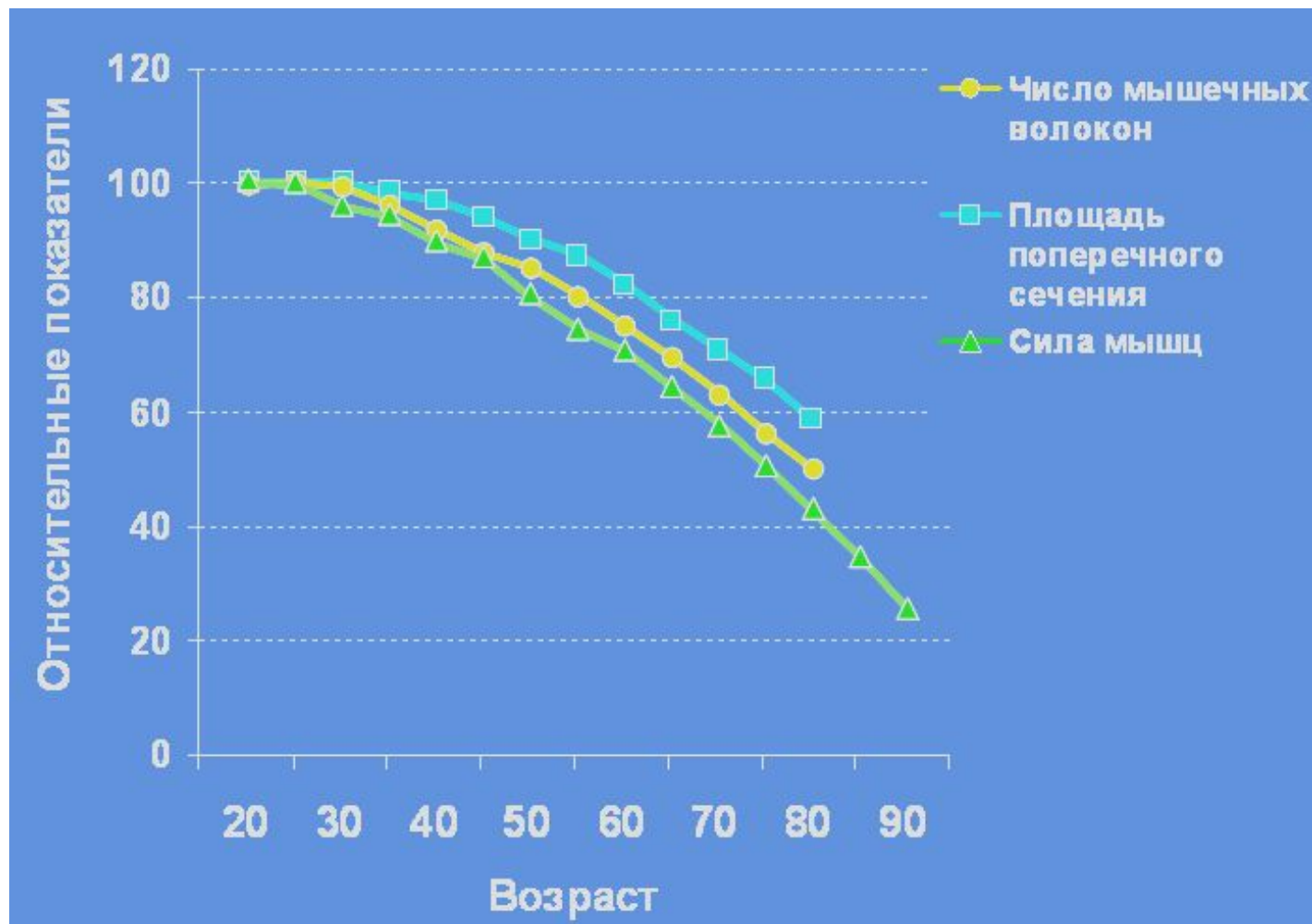


1. Lakin M. Erectile Dysfunction www.clevelandclinicmeded.com.
2. Epidemiology of erectile dysfunction www.antiaging-systems.com.
3. Munarriz R Choosing the right pill to Treat ED. Boston Medical Institute for Sexual Medicine www.bumc.bu.edu.
4. Carson CC. Prevalence, diagnosis and treatment of hypogonadism in Primary Care www.bumc.bu.edu.
5. Aversa et al, Clin Endocrinol 2003; 58: 632-638.

Рост эректильной дисфункции с возрастом

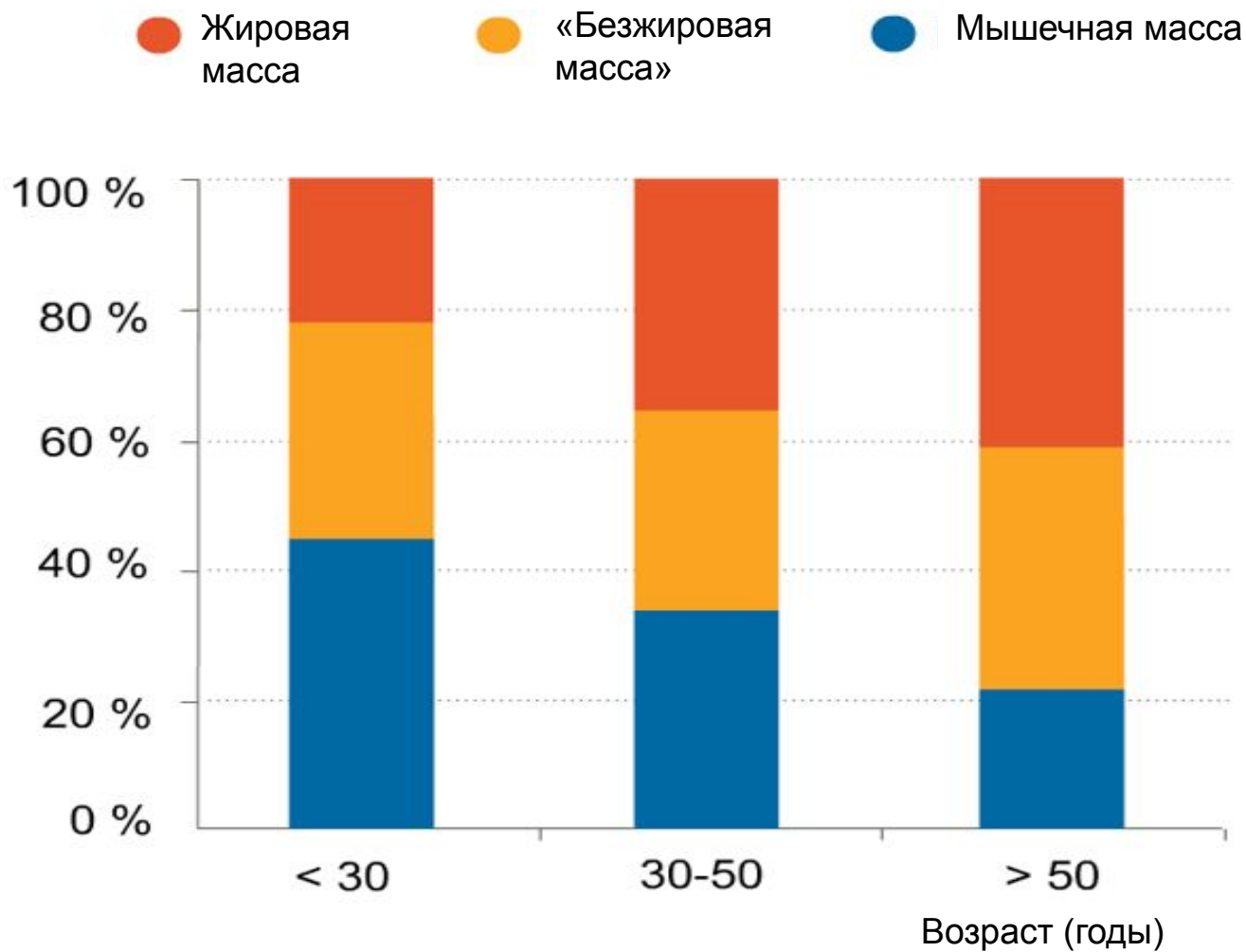


Уменьшение силы и объема скелетной мускулатуры с возрастом



Grant GF et al, 2000

Увеличение соотношения «жировая масса/мышечная масса» с возрастом



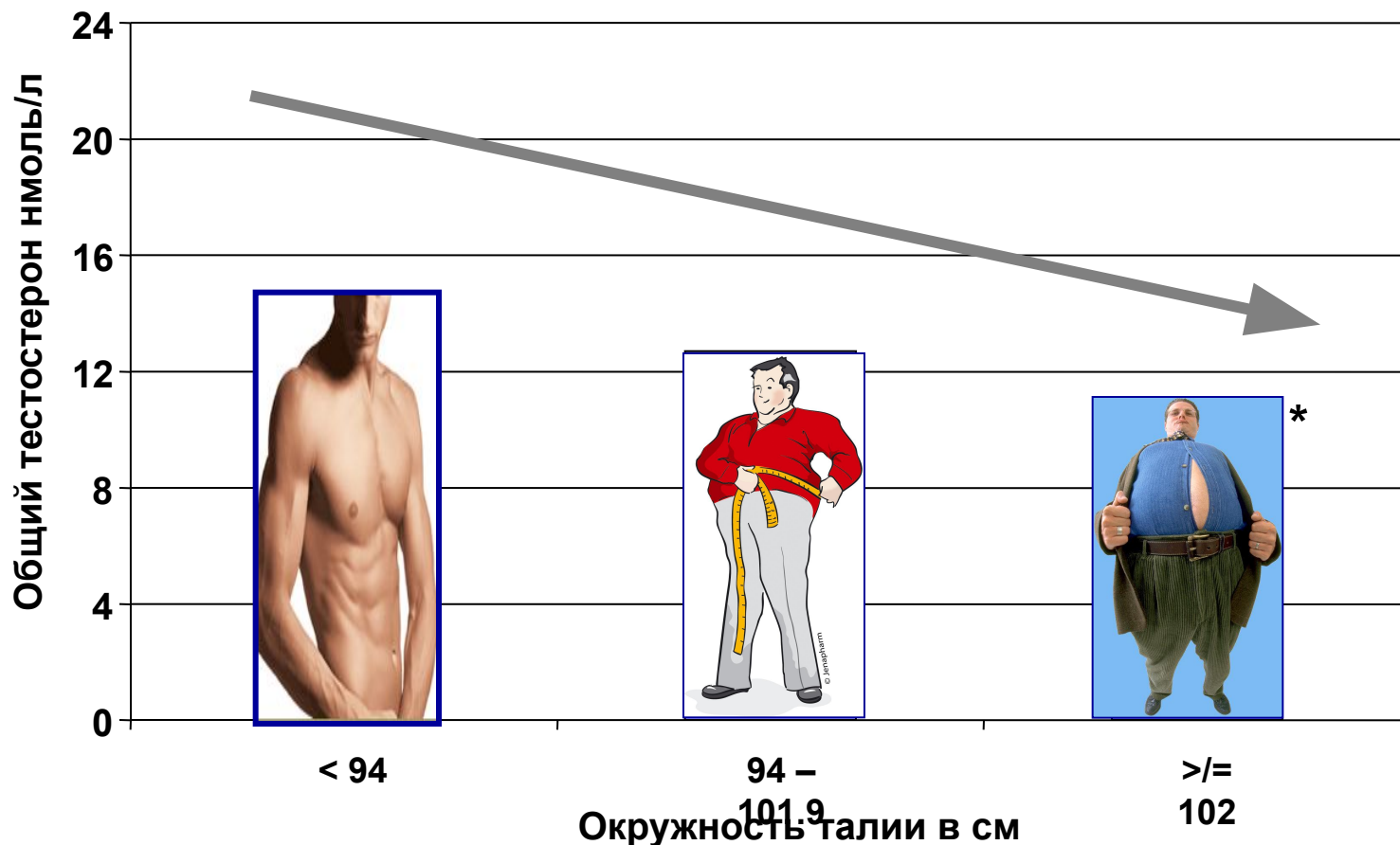
Balagopal et al., Am J Physiol 1997;73:E790

© SCHERING AG

Снижение уровня тестостерона коррелирует с увеличением окружности талии

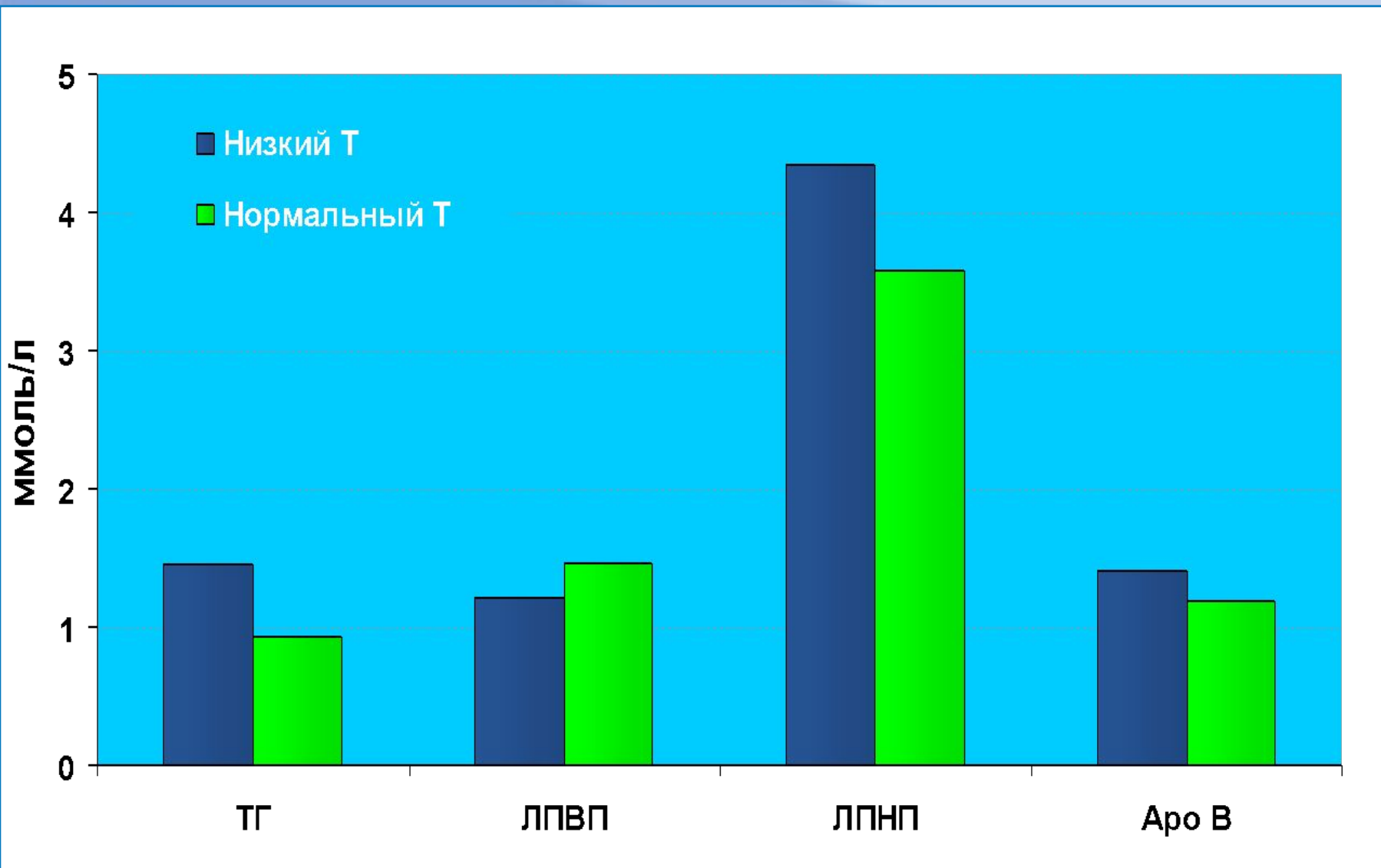
n = 1548 мужчин, в возрасте 25 – 84

* p < 0.001



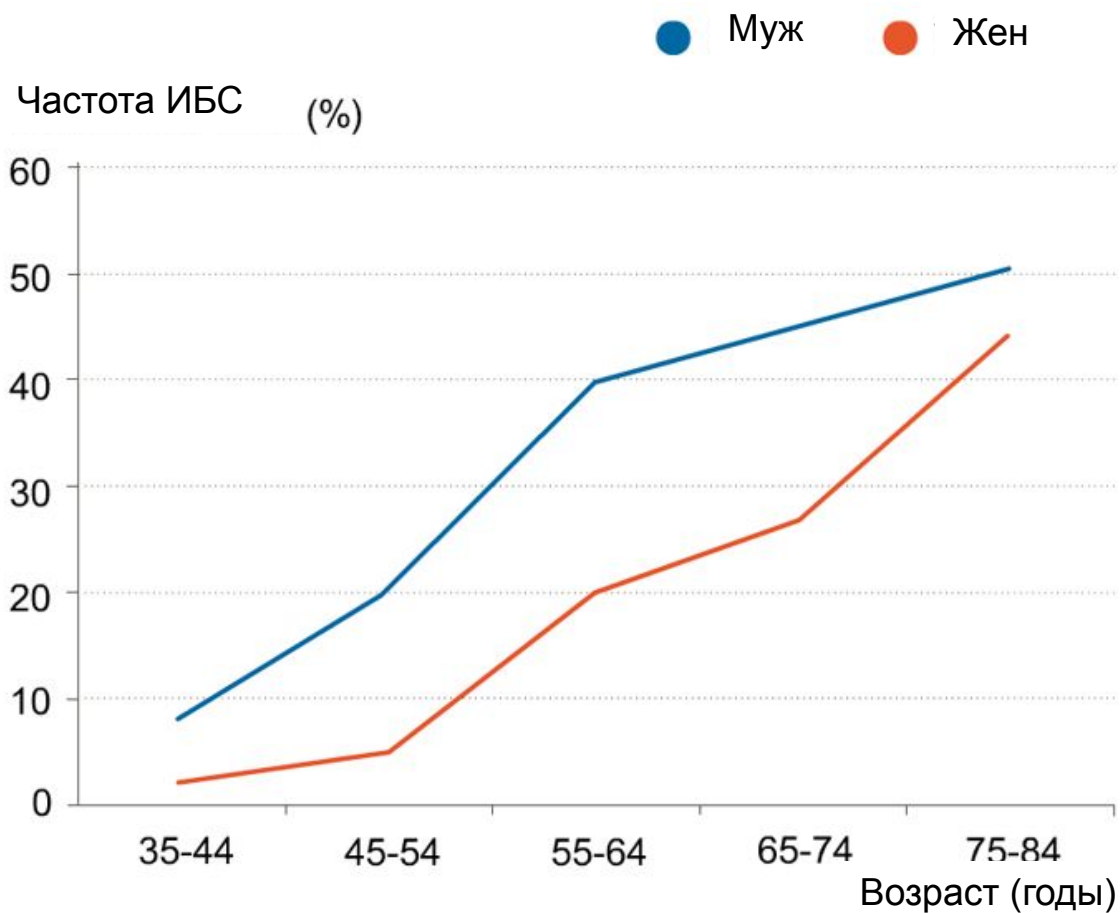
Нормированная область значений

Низкий уровень тестостерона приводит к повышению атерогенных фракций липидов



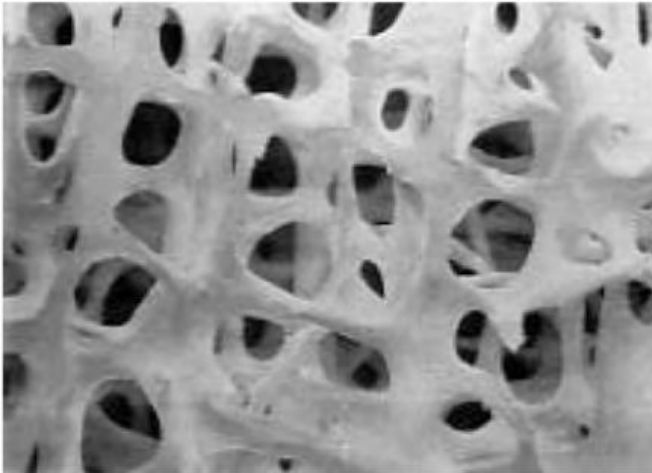
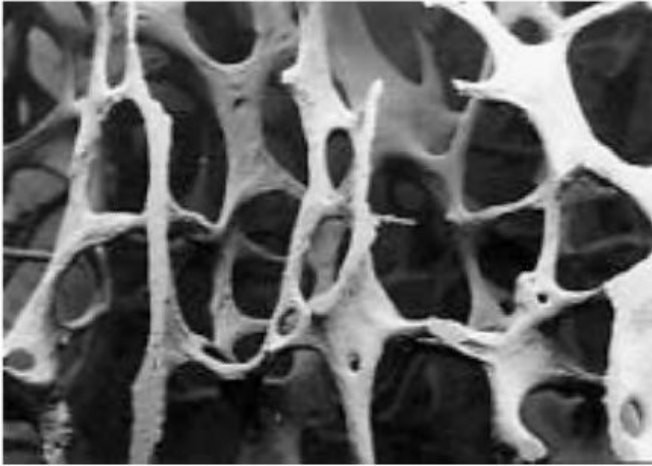
Telecom study

Атеросклероз – наиболее значимая причина ИБС. Частота ИБС имеет прямую корреляцию с уровнем атерогенных фракций липидов и возрастом



Lerner DJ, Kannel WB: Am Heart J 111: 383 (1986)

© SCHERING AG



25–30% переломов шейки бедра отмечается у мужчин

- 25% из них погибает в течение короткого времени
- Еще 25% в последующем
- Только 20% из них возвращается к активной жизни, другие остаются инвалидами

Клиническая картина гипогонадизма

Общие симптомы	Эффекты на репродуктивную систему	Осложнения
Снижение мышечной массы и силы	Снижение фертильности	Остеопороз
Увеличение жировой ткани	Снижение размеров гениталий	Нарушение обмена липидов
Нарушения концентрации и настроения	Уменьшение лобкового оволосения	Резистентность к инсулину
Снижение либидо	Эректильная дисфункция	
«Приливы» и сердцебиение		
Анемия, слабость		
Депрессия, психические нарушения		

1. Kumar P and Clark M. In: Clinical Medicine (1999); Pub. W.B. Saunders:p910-917.

2. Petak SM et al. Endocrine Pract 2002; 8(6): 439-456.

3. Betancourt-Albrecht M and Cunnigham GR. International Journal of Impotence Research 2002; 15(Suppl 4): S14-S20.

Итак, мужчина с возрастным андрогенодефицитом....



Ожирение



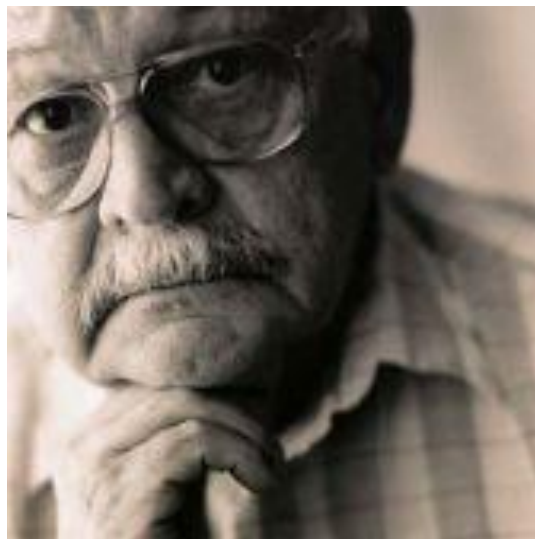
Костно-мышечные проблемы



Снижение физической активности



Эректильная дисфункция

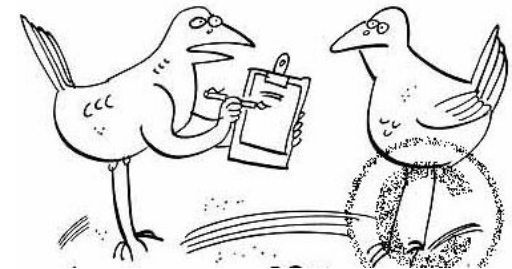


Эмоциональные нарушения

Ухудшение качества жизни

Диагностика возрастного гипогонадизма: шкала оценки снижения уровня андрогенов (по Morley)

1. Вы отмечаете снижение полового влечения?
2. Вы стали менее энергичным?
3. Вы отметили уменьшение физической силы и/или выносливости?
4. У вас уменьшился рост?
5. Вы отмечаете снижение «удовольствия от жизни»?
6. Вы стали грустным или раздражительным?
7. Вы отмечаете снижение качества эрекции?
8. Вы заметили недавнее ухудшение в вашей способности участвовать в спортивных состязаниях?
9. Вы засыпаете после обеда?
10. У вас снизилась работоспособность?



Ответ «да» на вопросы 1 и 7 или любые другие три вопроса – положительный результат анкеты

Выраженность симптомов оценивается в баллах от 1 до 5

Психологические нарушения

- Раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, опустошенность

Соматические нарушения

- Общее состояние, боли (в суставах, мышцах), повышенная потливость, проблемы со сном, повышенная потребность во сне, физическое истощение, снижение мышечной силы

Сексуальные нарушения

- Ощущение, что жизненный пик пройден, уменьшение роста бороды, снижение способности и частоты сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций, снижение либидо

Диагностика возрастного гипогонадизма: AMS (пример опросника, интерпретация результатов)

Possible Symptoms of Testosterone Deficiency

Get Back On Track



Name: _____ Date of birth:
 Day Month Year

First name: _____ Date of questioning:
 Day Month Year

Doc. no.: _____

Which of the following symptoms apply to you at this time? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark „none“.

Symptoms	none 1	mild 2	moderate 3	severe 4	extremely severe 5	= Scores
01. Decline in your feeling of general well-being (general state of health, subjective feeling)						
02. Joint pain and muscular ache (lower back pain, joint pain, pain in a limb, general back ache)						
03. Excessive sweating (unexpected/sudden episodes of sweating, hot flashes independent of strain)						
04. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early and feeling tired, poor sleep, sleeplessness)						

- ✓ 17-26 – не выражены
- ✓ 27-36 – слабо выражены
- ✓ 37-49 – средней тяжести
- ✓ Более 50 – резко выражены

Рекомендация ISSAM No. 3: клинический диагноз андрогенной недостаточности должен быть подтвержден биохимическими тестами

Для количественного определения тестостерона образцы крови должны быть получены между 8 and 11 часами утра

- Биодоступный тестостерон
- Свободный тестостерон
- Рассчитанный уровень свободного тестостерона
- При отсутствии возможности получить указанную информацию определяют общий уровень тестостерона



Увеличить

- Либидо, сексуальную функцию
- Мышечную массу и силу
- Костную массу



Улучшить

- Эритропоэз
- Состояние кожи и волос



Уменьшить

- Кол-во жировой ткани
- Вегетативную симптоматику
- Проявления метаболического синдрома

**УЛУЧШИТЬ
КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ**

Наличие клинической картины

Эректильная дисфункция
Снижение либидо
Остеопороз
Уменьшение мышечной массы
Анемия



Подтвержденный дефицит тестостерона

ISSAM, рекомендация 3

**Показано лечение
тестостероном**

Ведение больных с эректильной дисфункцией

Определите уровень тестостерона во всех случаях ЭД

Эугонадное состояние

Гипогонадизм

Либи́до в
норме

Снижение
либи́до

Нормальное
либи́до

Снижение
либи́до

Не нужно
гормонально
го лечения

Определите
уровень
пролактина

Лечите ЭД+/-
Терапия
тестостероном

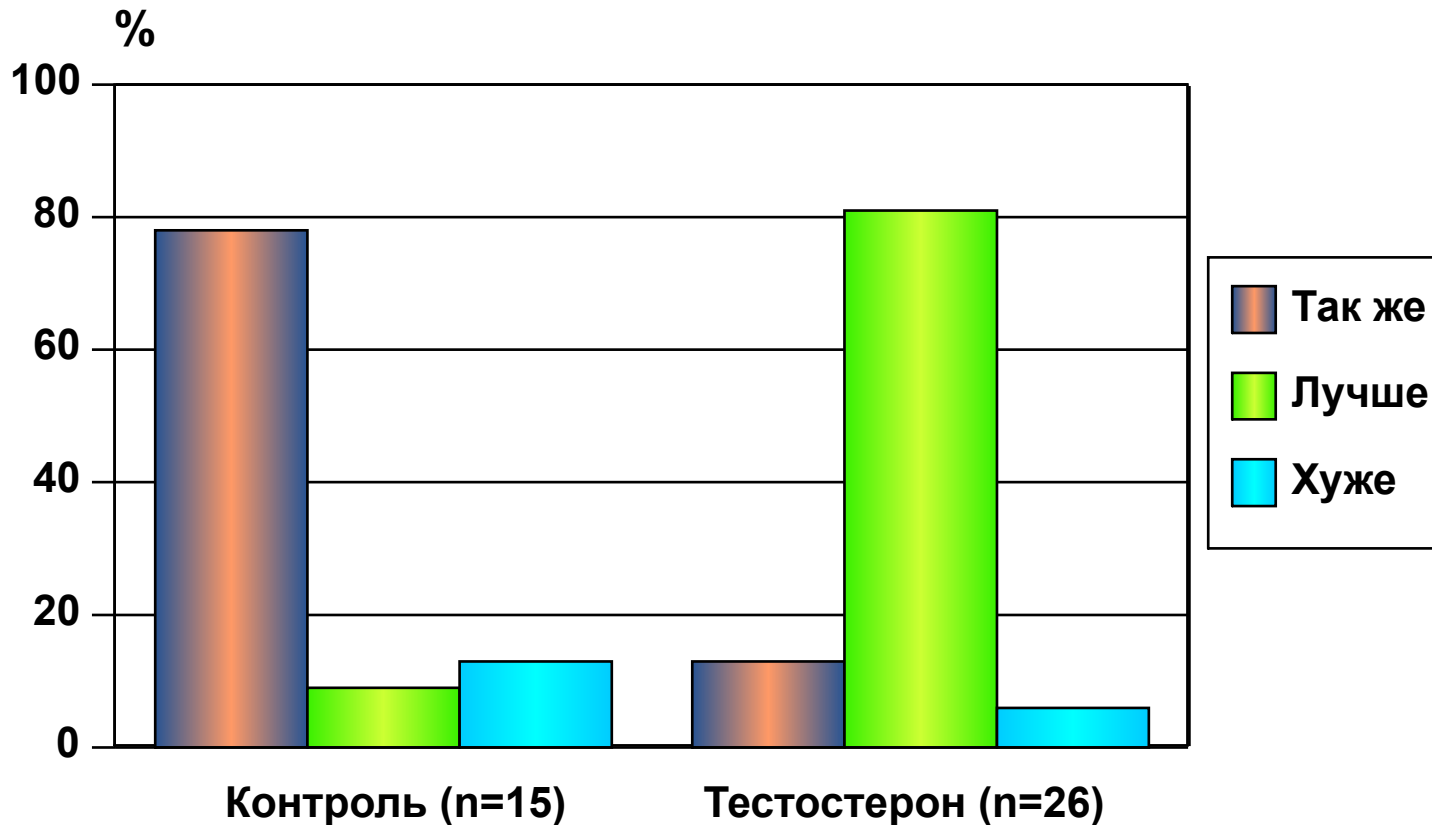
↑Пролактина:
рентген

Терапия
тестостероном

Безуспешно:
рентгенография для
выявления причины ЭД

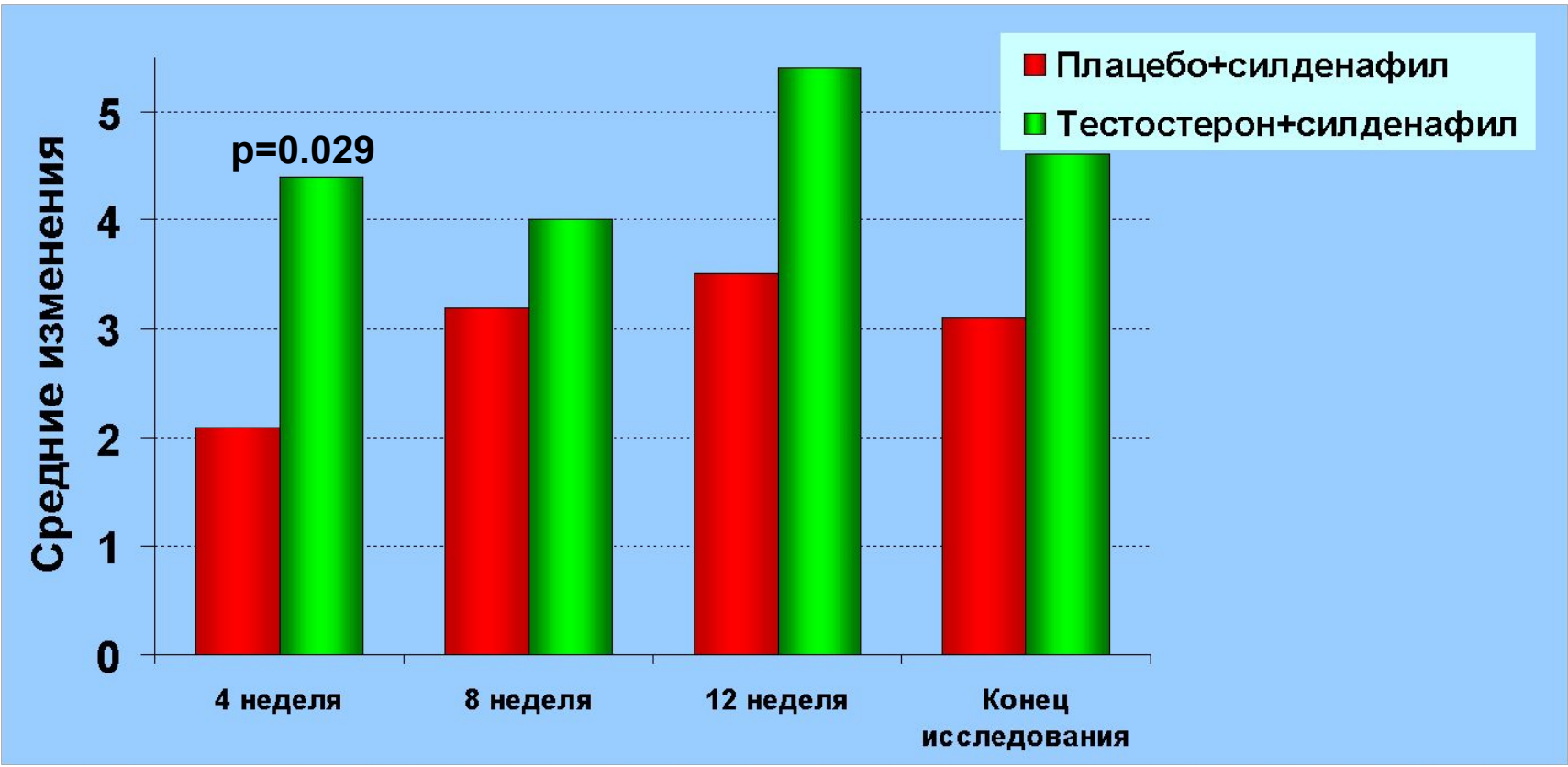
Безуспешно:
Поиск других
причин

Терапия тестостероном благоприятно влияет на сексуальную функцию



*Терапия ТЭ (тестостерона энантат) 200мг/2 нед,
2-ух летнее исследование*

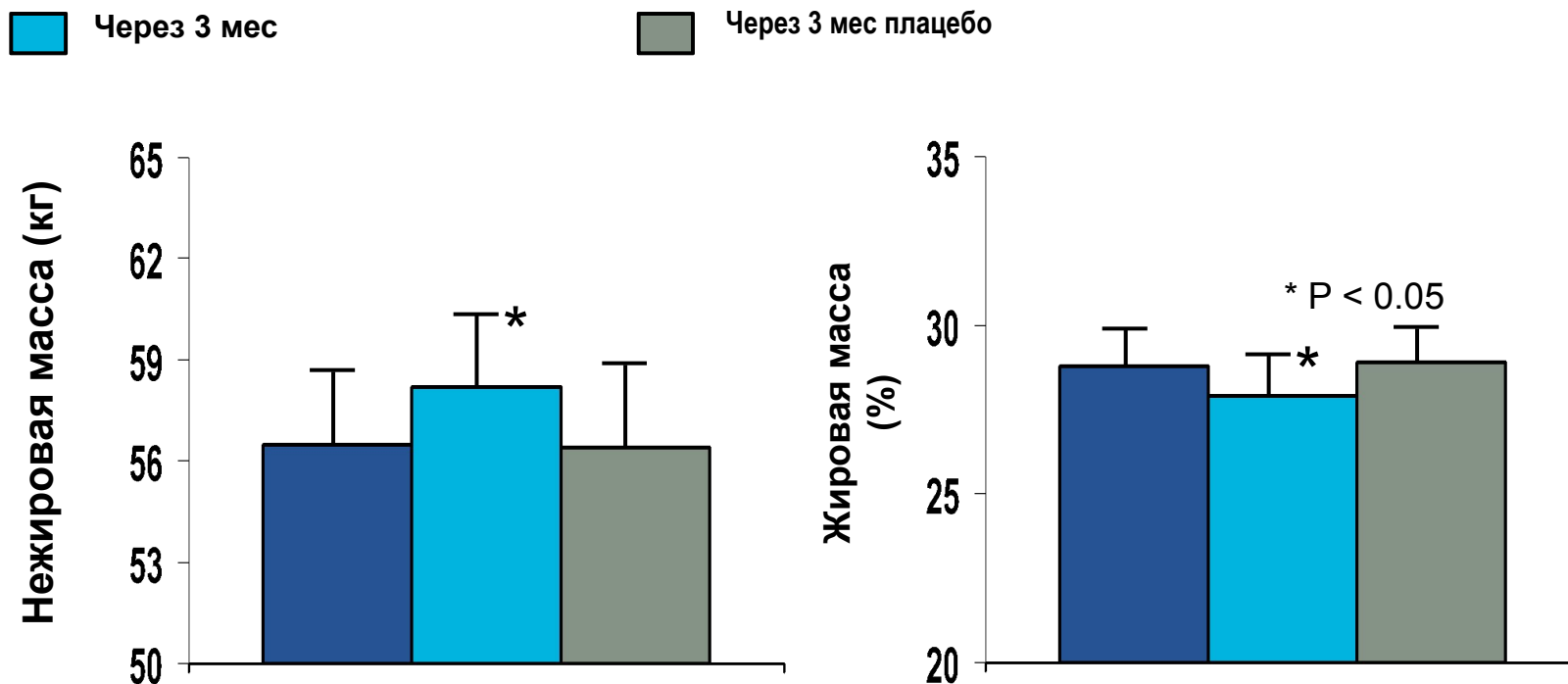
Комбинация тестостерона с ИФД-5 достоверно увеличивает число больных, ответивших на терапию ЭД



Shabsigh R et al. J Urol 172: 658-663 (2004)

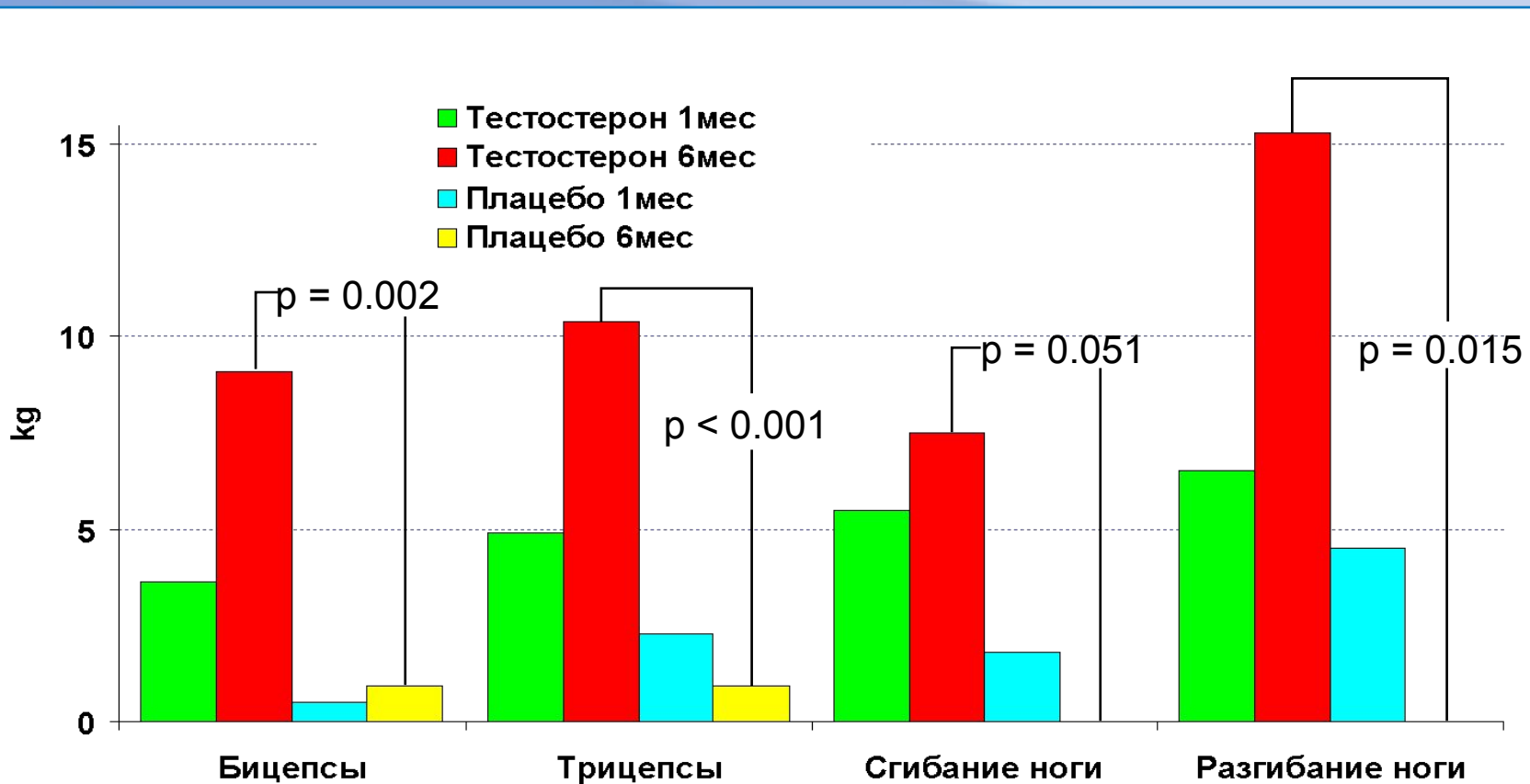


Тестостерон улучшает соотношение безжировой и жировой массы тела



Двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование, изначальный уровень тестостерона 9.0–13.5 нмол/л; 100мг тестостерона энантата/нед – 3 мес (n=13)

Терапия тестостероном приводит к увеличению мышечной силы

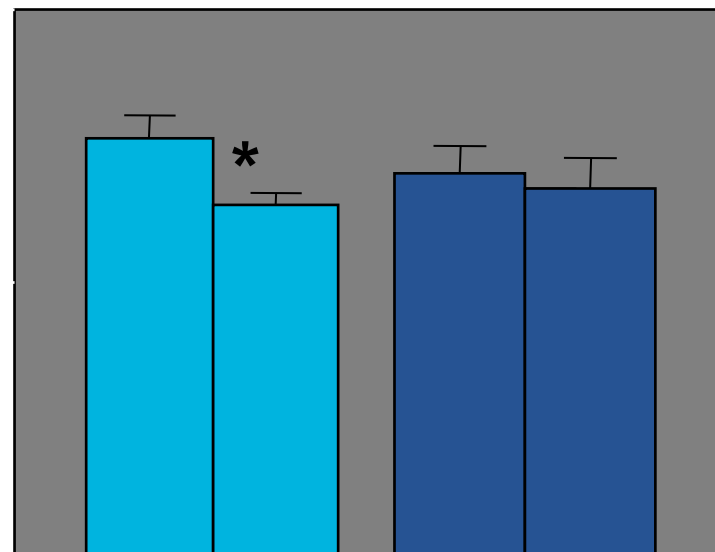
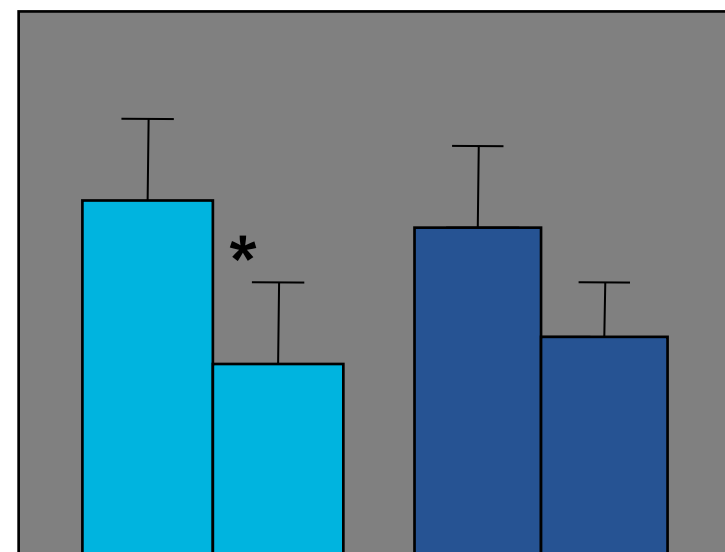


Применение тестостерона энантата (ТЭ) у мужчин старше 60 лет в течение 6 мес

Терапия тестостероном уменьшает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Холестерин
(ммоль/л)

Диастолическое АД
(мм.рт.ст)



■ Тестостерон (n=11)

■ Плацебо (n=12)

Лечение тестостероном приводит к ряду положительных изменений в организме пожилых мужчин:

- увеличение мышечной массы и силы
- уменьшение содержания жировой массы
- увеличение плотности костной ткани
- усиление либидо
- улучшение эректильной функции
- улучшение психоэмоциональных показателей



Точная причина неизвестна

Рост заболевания происходит на фоне возрастного снижения андрогенов

Генетическая теория

Вероятность перехода ДГПЖ в РПЖ оспаривается



Testosterone Substitution and the Prostate

E. David Crawford*

University of Colorado Health Sciences Center, 1665 N. Ursula Street, Suite 1004, Aurora, CO 80010, USA

Abstract

Testosterone substitution is reported to produce a wide

Ключевое сообщение:

Клинические исследования показали, что терапия тестостероном может увеличивать размер простаты, но не ухудшает симптомы нижних отделов мочевыводящих путей (LUTS), характерных для ДГПЖ

Testosterone Substitution and the Prostate

E. David Crawford*

University of Colorado Health Sciences Center, 1665 N. Ursula Street, Suite 1004, Aurora, CO 80010, USA

Abstract

Testosterone substitution is reported to produce a wide

Наличие гипогонадизма не препятствует развитию ДГПЖ. Более того, каждый 5-й мужчина с ДГПЖ страдает от гипогонадизма

Schatz G, Brossner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. *Urology* 2000;55:397–402.

Терапия тестостероном не приводит к достоверному увеличению частоты ДГПЖ по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем Т

Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:341–9.

Managing the Risks of Prostate Disease During Testosterone Replacement Therapy in Older Men: Recommendations for a Standardized Monitoring Plan

SHALENDER BHASIN,* ATAM B. SINGH,* RICKY PHONG MAC,* BALLENTINE CARTER,† MARTIN I. LEE,* AND GLENN R. CUNNINGHAM‡

*From the *Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Charles R. Drew University of Medicine and Science, Los Angeles, California;*

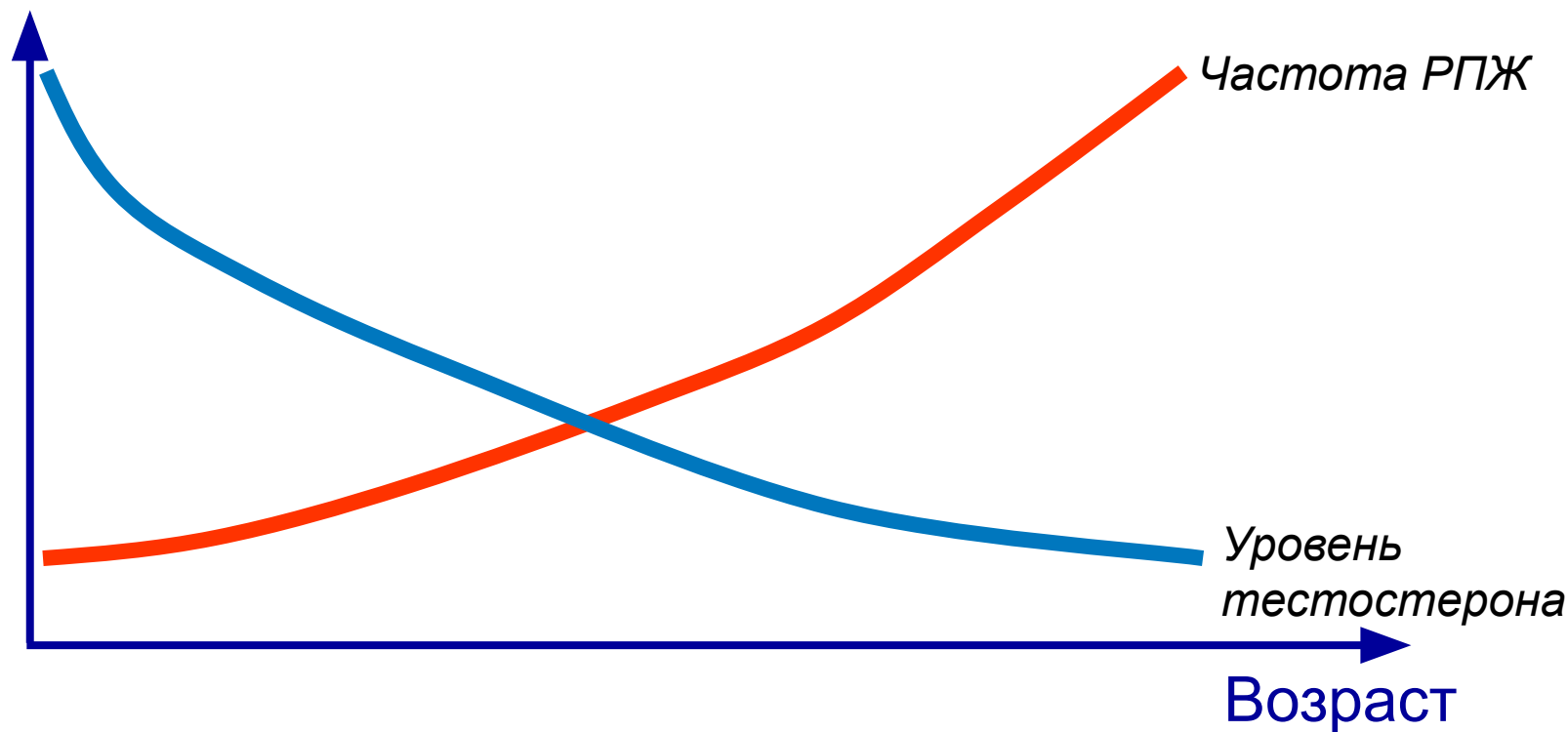
†Division of Urology, Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, Maryland; and ‡Division of Endocrinology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

ability, neurocognitive a
tia, nor powered to eva
ministration on prostate
Long-term studies of 1
1997; Tenover 1998; Sr
2001) have generally r
matocrit with test

- **Терапия тестостероном безопасна у пациентов с ДГПЖ легкой и умеренной степени тяжести**
- **Избегать назначения при тяжелой степени или проводить терапию тестостероном после лечения ДГПЖ**
- **Не назначать при I-PSS>21**

**ДГПЖ:
практические рекомендации**

Тестостерон и рак предстательной железы (РПЖ)



Частота РПЖ выше при более низком уровне тестостерона

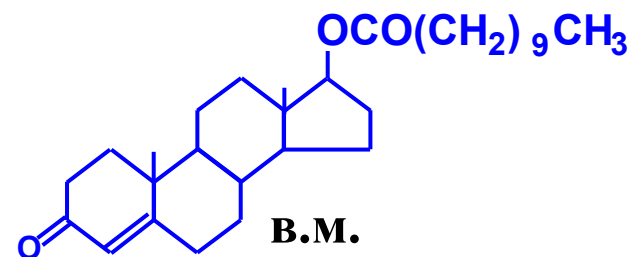
Заключение

Не существует данных указывающих на то, что терапия тестостероном ответственна за развитие карциномы простаты.

Терапия тестостероном безопасна для пациентов если:

- **Противопоказания соблюдены**
- **Осуществляется контроль за состоянием простаты до и в течении терапии (пальцевое ректальное исследование, ПСА)**

**1000 мг тестостерона ундеканоат
в 4 мл касторового масла
для внутримышечного введения**



Тестостерон ундеканоат

Расщепляется на естественный тестостерон и ундекановую кислоту

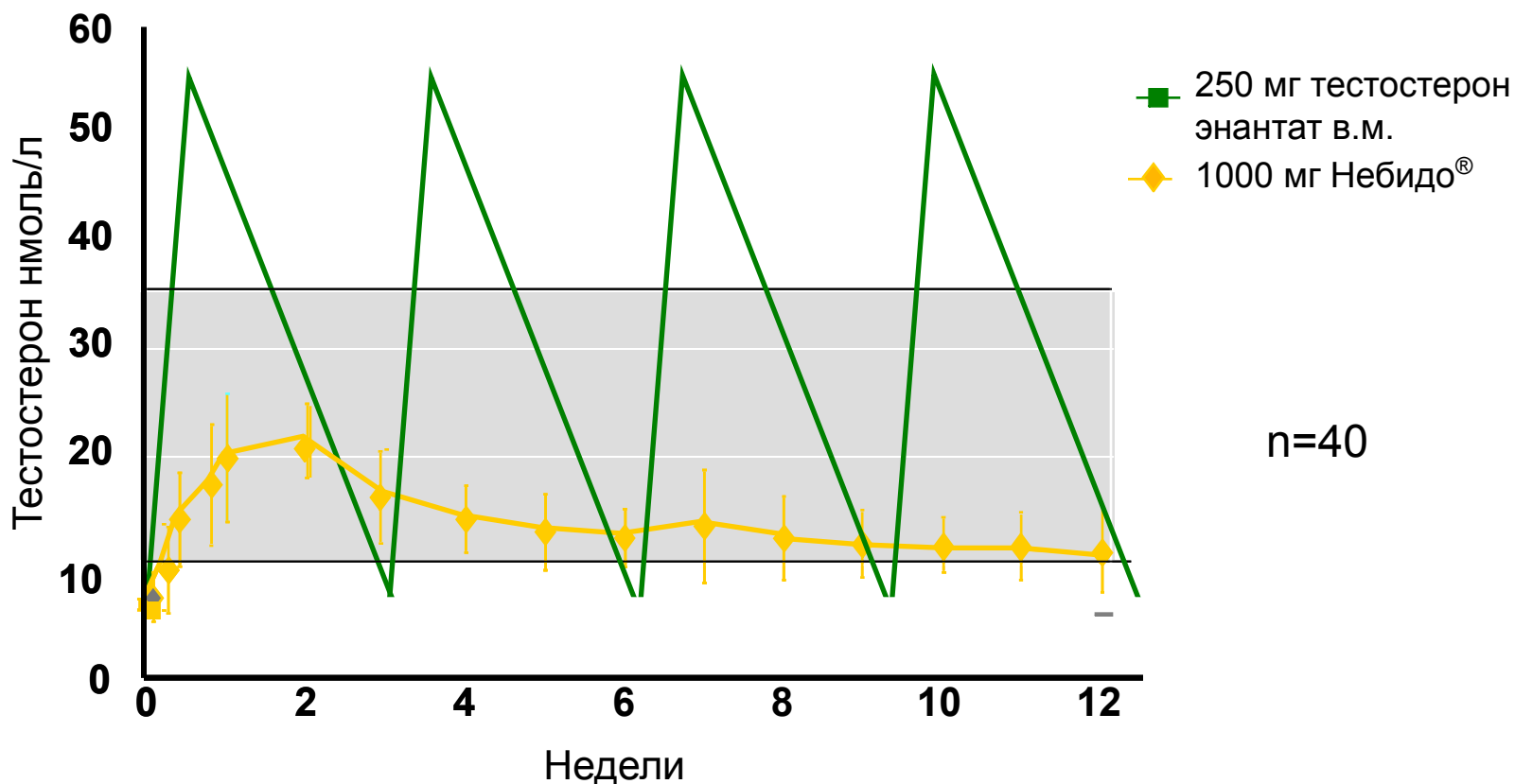
**Повышение тестостерона отмечается через день после инъекции,
через 3 дня тестостерон плазмы доходит до нормальных значений.**

Период полувыведения около 53 дней

**90% выводится с мочой в виде глюкоронидных и сульфатных
солей, 6% через печень и кишечник**

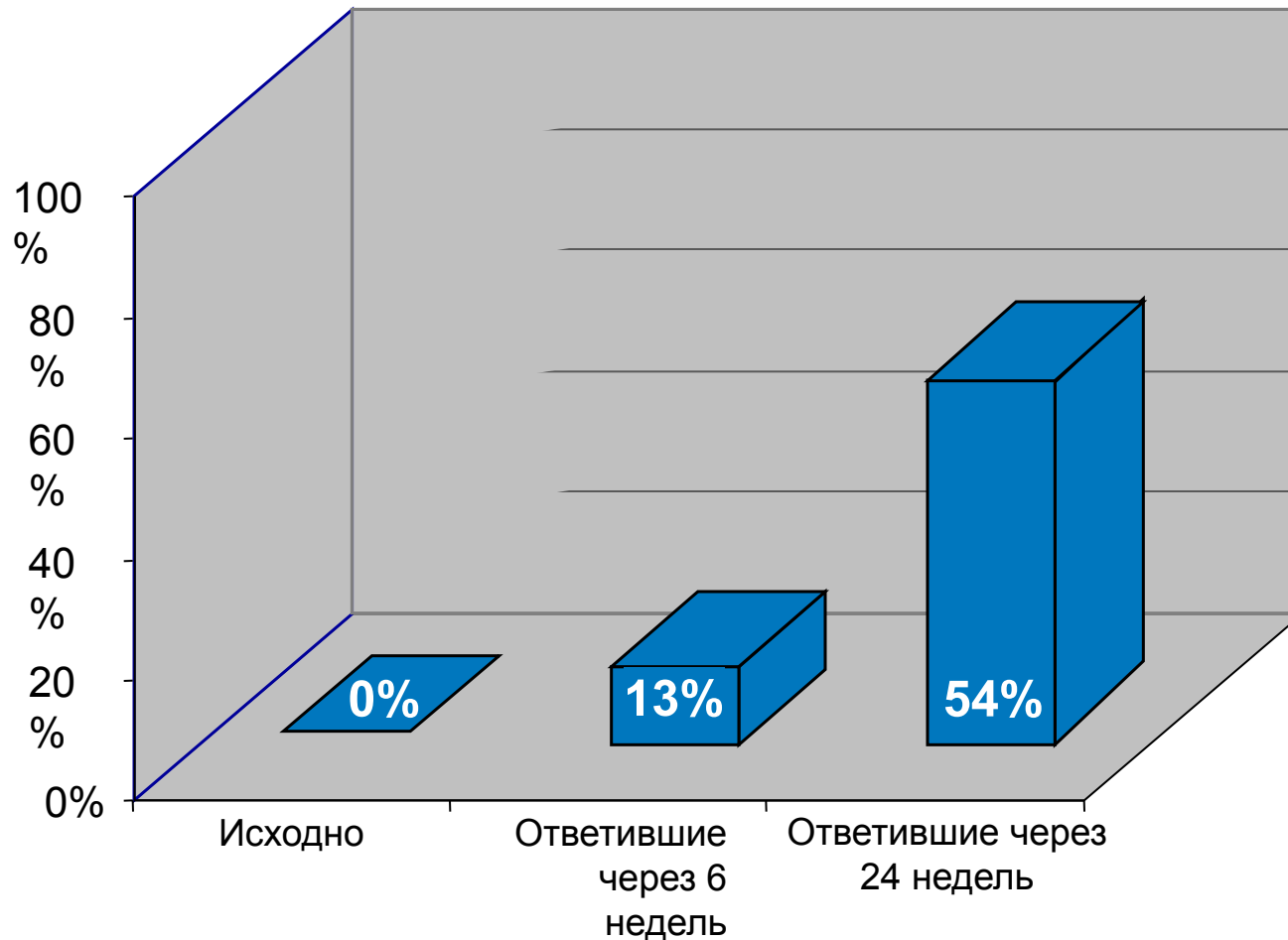
Небидо® обеспечивает физиологический уровень тестостерона

Нефизиологические пики тестостерона отсутствуют
Концентрация поддерживается в пределах нормальных значений



Acc. Behre HM et al. (1999)

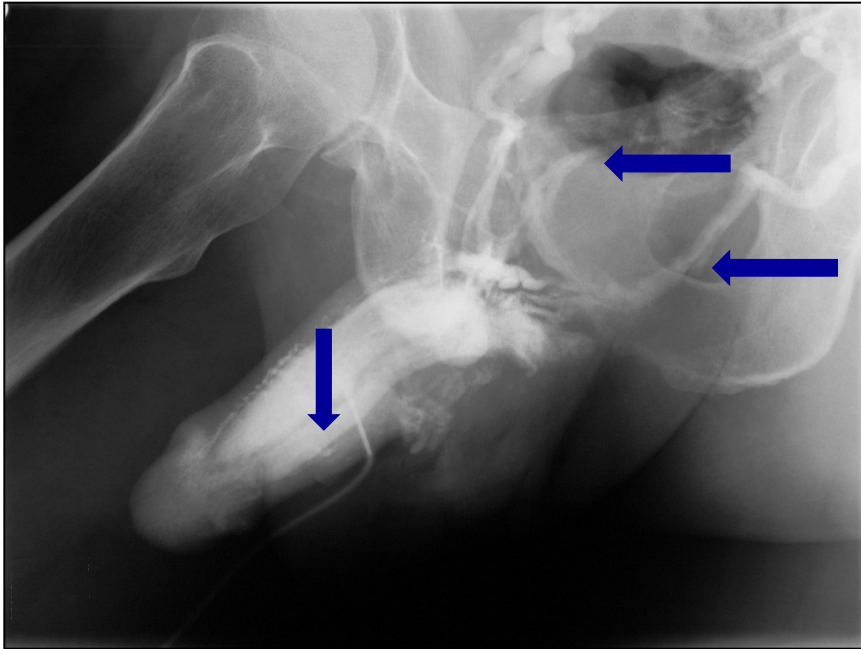
Небидо® в монотерапии восстанавливает эректильную функцию



Нормализация эректильной функции в проценте от исходной, n=143.

Небидо в монотерапии восстанавливает эректильную функцию: результаты кавернозографии

*Рентгенограмма кавернозографии
до терапии Небидо отчетливо
показывает «венозную утечку»*



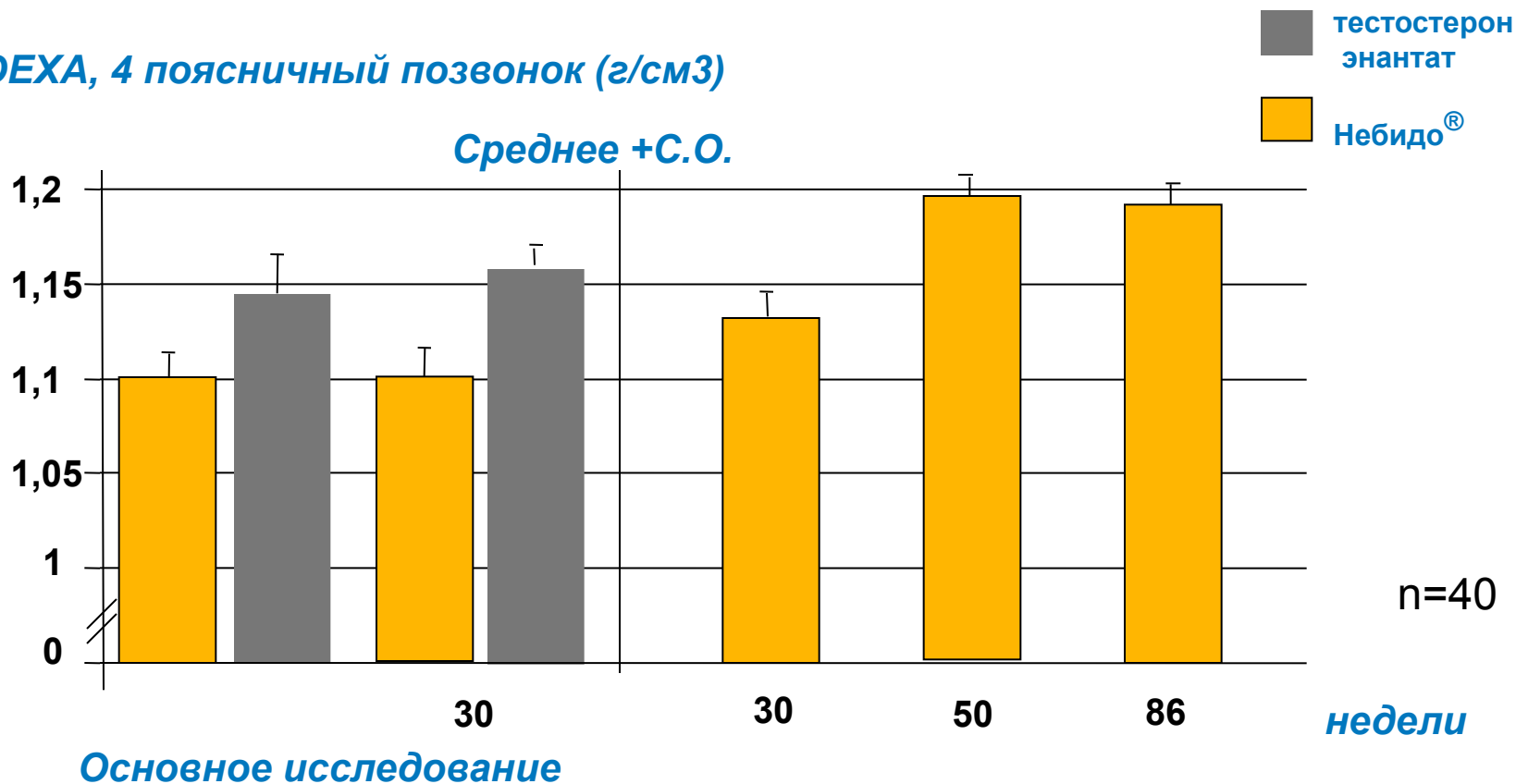
*Рентгенограмма кавернозографии
после 12 недель терапии Небидо
демонстрирует отсутствие
венозной утечки*



Положительное влияние Небидо® на минеральную плотность костной ткани

Увеличение минеральной плотности костной ткани в сравнении с исходной (г/см³)

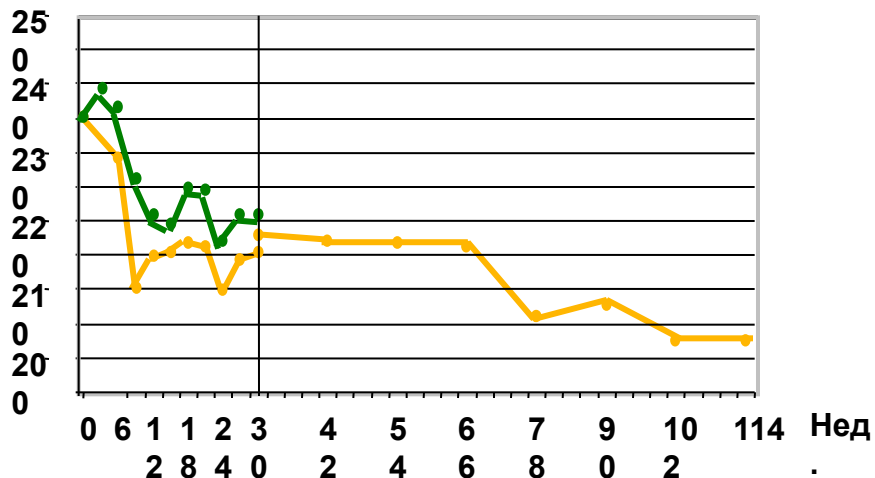
DEXA, 4 поясничный позвонок (г/см³)



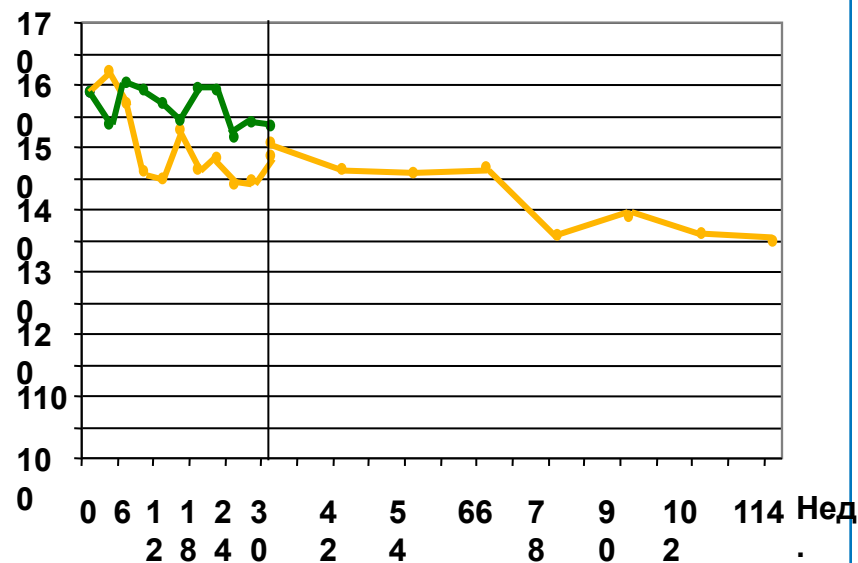
Lange R et al, 2002; Rouskova D et al. 2003

Терапия Небидо® оказывает положительное влияние на липидный профиль

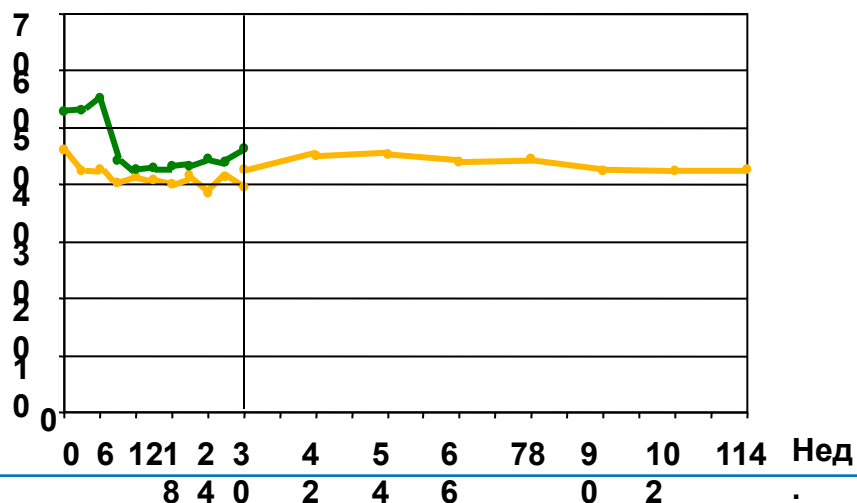
Общий холестерол (мг/дл)



ЛПНП (мг/дл)



ЛПВП (мг/дл)



n=40

Bresink J et al, 2003; Rouskova D et al, 2002

противопоказания

ЗГТ не должна использоваться

- при наличии андрогенозависимой карциномы простаты или молочной железы у мужчин;
- гиперкальциемии, сопутствующей злокачественным опухолям;
- при опухолях печени в настоящее время или в анамнезе;
- при повышенной чувствительности к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата

Выводы о применении ЗГТ

Эффекты терапии:

- Улучшение либидо, эректильной функции и удовлетворения от сексуальной жизни
- Улучшение гематологических показателей
- Повышение плотности костной ткани
- Уменьшение жировой массы
- Увеличение массы мышц и их силы
- Повышение активности и улучшение психоэмоционального состояния
- Благоприятное влияние на липидный спектр крови (фактор продолжительности жизни)

Благодарю за внимание!