

Содержание

Предисловие	7
Foreword	9
Введение	11
Список сокращений	13
Глава 1. Анатомия и физиология репродуктивной системы у мужчин	17
1.1. Анатомия	17
1.2. Секреция андрогенов и ее регуляция	21
1.3. Метаболизм тестостерона в организме	26
1.4. Эффекты тестостерона	31
Глава 2. Возрастные изменения эндокринной системы у мужчин	36
2.1. Общие изменения эндокринной системы при старении	37
2.2. Возрастные изменения в тестикулах	40
2.3. Возрастные изменения гипоталамо-гипофизарной системы	42
Глава 3. Современное состояние проблемы возрастного андрогенного дефицита	47
3.1. Определение и терминология	47

3.2. Распространенность возрастного андрогенного дефицита	49
3.3. Сроки наступления возрастного андрогенного дефицита	51
3.4. Роль глобулина, связывающего половые стероиды, в патогенезе возрастного андрогенного дефицита	54
3.5. Патогенез возрастного андрогенного дефицита	57
Глава 4. Физиологические аспекты влияния андрогенов на органы и системы	61
4.1. Влияние андрогенов на предстательную железу	61
4.2. Влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему (соавт.: В.В. Вадов, А.О. Ворслов)	68
4.3. Влияние андрогенов на углеводный обмен и инсулинорезистентность	80
4.4. Влияние андрогенов на половую функцию и сексуальное поведение (соавт.: А. Гомула)	94
4.5. Влияние андрогенов на состояние костной ткани (соавт.: Г.М. Мсхалая)	96
4.6. Влияние андрогенов на строение тела	108
4.7. Влияние андрогенов на когнитивную функцию и настроение	111
4.8. Влияние андрогенов на иммунную систему	111
Глава 5. Клиника андрогенной недостаточности	112
5.1. Клинические симптомы возрастного андрогенного дефицита	112
5.2. Ожирение и возрастной андрогенный дефицит	117
5.3. Возрастной андрогенный дефицит и половая функция (диагностика, дифференциальная диагностика, возможности комбинированной терапии)	123
Глава 6. Диагностика возрастного андрогенного дефицита	129
6.1. Лабораторная диагностика	131
6.2. Гормональный скрининг	139
6.3. Дифференциальная диагностика	141

6.4. Клиническая значимость определения надпочечниковых андрогенов и дигидротестостерона в диагностике возрастного андрогенного дефицита	143
Глава 7. Лечение возрастного андрогенного дефицита	145
7.1. Лечение возрастного андрогенного дефицита	145
7.2. Цели заместительной гормональной терапии	149
7.3. Подходы к терапии возрастного андрогенного дефицита	150
7.4. История применения андрогенов у мужчин	152
7.5. Выбор препарата	156
7.6. Мониторинг проводимого лечения	179
7.7. Комбинированная терапия эректильной дисфункции при возрастном андрогенном дефиците	180
Заключение	190
Список литературы	192
ПРИЛОЖЕНИЯ	
Приложение 1. Обследование мужчин (соавт.: Ю.А. Тишова, А.О. Ворслов)	212
Приложение 2. Гормональное обследование	236
Приложение 3. Оценка половой и репродуктивной функции	253
Приложение 4. Оценка мочеиспускания	256
Приложение 5. Номограмма Вермюлена для расчета уровня свободного тестостерона сыворотки	268

Приложение 6. Шкала депрессии Бека (BDI)	269
Приложение 7. Гормональные андрогенные препараты	273
Приложение 8. Препараты хорионического гонадотропина	275
Приложение 9. Определение стероидов в слюне	276
Приложение 10. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин (соавт.: Б. Люненфельд, Г.Ж. Мсхалая, М. Цицман, С. Арвер, Ю.А. Тишова, А. Моргенталер)	309
Приложение 11. Полезная информация	335

Глава 5

Клиника андрогенной недостаточности

5.1. Клинические симптомы возрастного андрогенного дефицита

Клинические проявления возрастного андрогенного дефицита весьма разнообразны, что обусловлено многочисленностью тканей-мишеней к тестостерону (рис. 5.1). Для выявления симптомов, обусловленных дефицитом тестостерона, необходим тщательный целенаправленный расспрос для оценки всей клинической картины в совокупности.

Дефицит тестостерона отражается практически на всех органах и системах организма, т. е. дефицит тестостерона влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. При дефиците тестостерона снижаются процессы анаболизма. Нередко пациенты с дефицитом тестостерона наблюдаются у сексопатологов, психотерапевтов, психиатров, кардиологов, невропатологов, урологов, получая только симптоматическое лечение, поскольку клиническая картина возрастного андрогенного дефицита полиморфна.

Основные изменения происходят в следующих системах и органах: сердечно-сосудистой системе, в мочеполовой системе, центральной нервной системе и опорно-двигательной системе, а также в коже. Симптомы недостаточности андрогенов можно разделить на несколько основных групп: вегетососудистые, психоэмоциональные, трофические, мочеполовые, эндокринные.

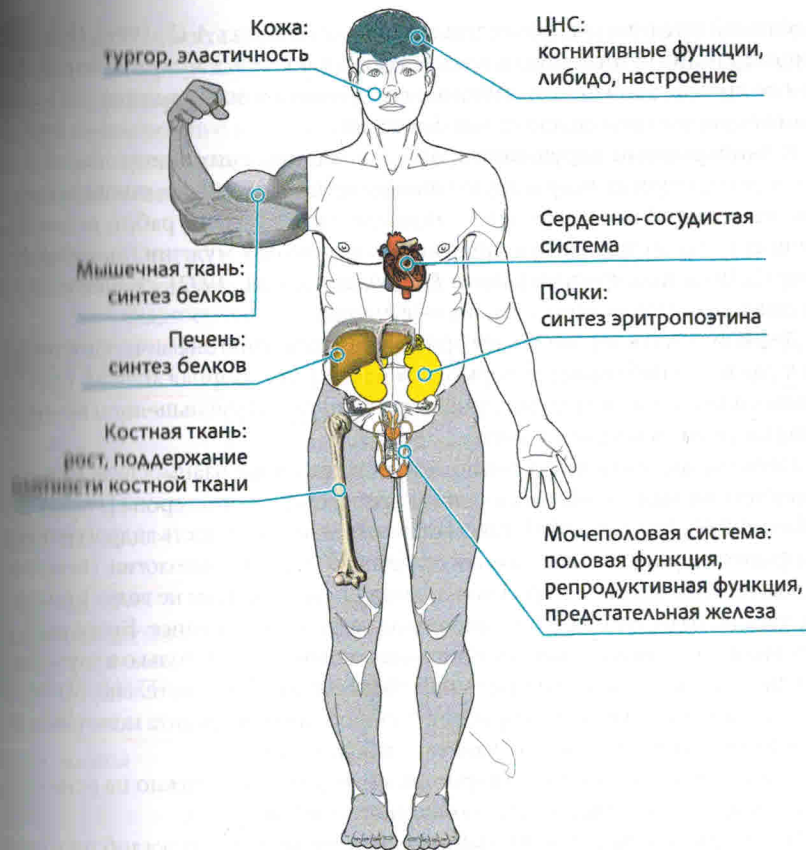


Рис. 5.1. Органы-мишени тестостерона

К **вегетососудистым проявлениям** относится «горячие приливы», повышенная потливость, сердцебиения, кардиалгии.

Среди **психоэмоциональных нарушений** наиболее часто встречаются: быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессивным нарушениям памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна.

Трофические нарушения выражаются в сухости и дряблости кожи, появлении морщин, выпадении волос, снижении мышечной массы, увеличении количества жировой ткани, возникновении остеопении.

Среди **мочеполовых симптомов** можно выделить ослабление или исчезновение спонтанных и/или адекватных эрекций (эректильная дисфункция) на фоне снижения либидо, учащенное мочеиспускание, не связанное

с аденомой предстательной железы [Лоран О.Б., Сегал А.С., 1999]. Снижение концентрации тестостерона в плазме крови у пожилых мужчин сопровождается не только снижением либидо и сексуального возбуждения, но и ведет к снижению частоты сексуальных фантазий.

К **эндокринным нарушениям**, обусловленным снижением секреции тестостерона, относят возрастную гинекомастию, ожирение, снижение полового влечения. В последнее время появляется все больше работ, демонстрирующих связь между метаболическим синдромом у мужчин [Swerdloff H., Wang C., 1993] и ожирением [Marin P., Holmang S. et al., 1992], с одной стороны и снижением уровня тестостерона — с другой.

Дефицит тестостерона может приводить к развитию **анемического синдрома**: чаще всего наблюдается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная снижением синтеза эритропоэтина в почках и уменьшением процесса кроветворения в костном мозге.

Накапливаются новые данные, демонстрирующие взаимосвязь между нарушением липидного обмена и снижением уровня тестостерона [Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y., 1994]. Таким образом, недостаточность андрогенов является фактором риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. Назначение андрогенов пациентам с нормальным липидным профилем не ведет к повышению уровня холестерина и триглицеридов, как считалось ранее. Более того, назначение андрогенов пациентам с дислипидемией ведет не только к улучшению липидного спектра, но и улучшает микроциркуляцию. Следовательно, раннее назначение лечения по поводу возрастного андрогенного дефицита может являться и профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний.

Заподозрить возрастной андрогенный дефицит возможно на основании следующих жалоб, предъявляемых пациентами (табл. 5.1).

Необходимо отметить, что многие из перечисленных жалоб по отдельности не являются уникальными для гипогонадизма [Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M. et al., 1987]. В частности, доказано, что с возрастом происходит снижение уровня гормона роста [Blackman M.R., Christmas C., O'Connor K.G. et al., 1999] и комплекс таких симптомов, как ухудшение сна, снижение способности к концентрации, снижение тонуса и толщины кожи, увеличение количества жировой ткани, снижение мышечной массы и силы, уменьшение жизненной энергии, снижение когнитивных функций, памяти, присущих пожилому возрасту, вполне может быть обусловлен именно недостатком гормона роста [Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S., et al., 1990]. Некоторые работы свидетельствуют об улучшении ряда из перечисленных выше симптомов при использовании препаратов гормона роста у пожилых людей [Blackman M.R., Bellantoni M.F., et al., 2000; Edmond J., Busby-Whitehead M.J., Harman S.M., et al., 1999], в связи с чем в последнее время появляется все больше сторонников совместного применения андрогенов и гормона роста у людей пожилого возраста. Подобные работы уже существуют, их результаты показывают более

выраженный положительный эффект на мышечную массу и жировую ткань по сравнению с применением этих препаратов по отдельности. Мощным сдерживающим фактором такого лечения является стоимость и отсутствие полной и достоверной информации о возможных побочных эффектах, в частности, способности соматотропина вызывать опухолевый рост тканей у мужчин пожилого возраста [Harman S.M., Pabst K.M., Munzer T., et al., 2000].

Таблица 5.1. Основные жалобы, предъявляемые пациентами с возрастной андрогенной недостаточностью

Органы и системы	Жалобы
ЦНС	Быстрая утомляемость Лабильность настроения со склонностью к депрессиям Нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания Снижение творческой продуктивности Расстройства сна
Сердечно-сосудистая система	Сердцебиения Кардиалгии
Вегетососудистая система	«Горячие приливы» Повышенная потливость
Кожа, волосы	Сухость кожи Появление морщин Снижение тургора кожи Уменьшение вторичного оволосения Уменьшение секреции сальных желез Пигментация кожи Выпадение волос на туловище, конечностях, голове
Мочеполовая система	Учащенное мочеиспускание Ускоренное семяизвержение Нарушение эрекции
Опорно-двигательная система	Снижение силы и выносливости Снижение мышечной массы Неадекватный физическим нагрузкам прирост мышечной массы Боли в костях
Эндокринная система	Ожирение Увеличение грудных желез Снижение полового влечения

В связи с неспецифичностью симптомов возрастного андрогенного дефицита и отсутствием знаний по данной проблеме, как у врачей, так и пациентов, также существованием трудностей лабораторной диагностики большое количество случаев возрастного андрогенного дефицита остается не только без выявления, но и не выявляется. В этой связи для простоты проведения скрининга разработаны простые опросники. Одним из наиболее распространенных является самоопросник, предложенный John E. Morley (опросник симптомов PADAM Университета Saint Louis).

Самоопросник для выявления возрастного андрогендефицита у мужчин

1. Имеете ли Вы снижение либидо?
2. Есть ли у Вас потеря жизненного тонуса, энергии?
3. Снижена ли у Вас сила или выносливость?
4. Снизился ли Ваш рост?
5. Заметили ли Вы снижение радости жизни?
6. Вы печальны или ворчливы?
7. Ваши эрекции недостаточно сильны?
8. Ухудшились ли Ваши возможности в спорте?
9. Погружаетесь ли Вы в сонливость после обеда?
10. Заметили ли Вы в последнее время снижение работоспособности?

Наличие возрастного андрогенного дефицита подтверждается положительным ответом на вопросы 1 или 7, или положительными ответами на любые другие три вопроса.

Помимо данного самоопросника, существуют целый ряд более полных опросников, среди которых в последнее время наибольшей популярностью пользуется опросник по оценке андрогенного статуса мужчины, разработанный немецким центром по эпидемиологии и научным исследованиям (Берлин, Германия), который приведен в приложении.

Возраст вступления мужчин в так называемый климактерический период, как уже отмечалось выше, сильно варьирует. У некоторых мужчин симптомы снижения половой активности появляются в 45 лет или ранее (поскольку данный возраст никак нельзя отнести к пожилому, мы придерживаемся термина «возрастной андрогенный дефицит», а не «андрогенная недостаточность пожилых мужчин»), у других — после 60 лет.

В.А. Вартапенов и А.Н. Демченко (1965) предлагают по времени проявления симптомов разделять климакс у мужчин на ранний (до 45 лет), обычный (46–60), поздний (после 60), а по клиническим проявлениям — на 4 вида в зависимости от доминирующей симптоматики.

Классификация климакса у мужчин по клиническим проявлениям [Вартапенов В.А., Демченко А.Н., 1965]

- 1. Преимущественно с сердечно-сосудистыми проявлениями.
- 2. Преимущественно с психоневротическими проявлениями.
- 3. Преимущественно с нарушениями функции эндокринных желез.
- 4. Преимущественно с мочеполовыми расстройствами.

Чем старше возраст пациента, в котором обнаруживаются клинические проявления возрастного андрогенного дефицита, тем менее они выражены и тем «мягче» его течение. Что касается половой функции, то ее «угасание» может длиться десятки лет. Имеется, как указывалось выше, и зависимость от половой конституции мужчины.

1.1. Васильченко выделяет 3 варианта инволюционных форм снижения половой активности мужчин:

- 1. Вариант спокойного угасания (44,1 %).
- 2. Инволюционный вариант с ускоренной эякуляцией (30,1 %).
- 3. Ажитированно-невротический вариант (25,8 %).

У некоторых мужчин и в 70 лет сохраняются либидо и потенция, позволяющая осуществлять эпизодические половые акты. Причем чем активнее и регулярнее была половая жизнь до 60 лет, тем больше вероятность сохранения способности к проведению половых актов и после 60 лет.

5.2. Ожирение и возрастной андрогенный дефицит

Какой я человек! Я евнух, я человек без половых органов, совершенно бесцельное существо! Ум мой будет все более и более слабеть, а сам я сделаюсь толстым и мясистым, я превращусь в устрицу, в жирную, противную устрицу!

W. Hammond.

1889

Взаимосвязь между недостаточной функцией половых желез и развитием ожирения была замечена давно. Известно, что евнухи, как правило, бывают тучными, причем ожирение у них развивается непосредственно после кастрации [Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А., 1980]. У экспериментальных животных также было показано развитие ожирения после кастрации. Для

врожденных форм гипогонадизма (синдром Клайнфельтера, синдром Калмана и др.) в большинстве случаев характерно развитие ожирения.

До недавнего времени изучению содержания тестостерона у больных с ожирением уделялось крайне мало внимания. Однако в последние годы отмечается возросший интерес к этой проблеме и уже накоплены данные, подтверждающие не только взаимосвязь между избыточной массой тела и снижением уровня тестостерона у мужчин, но и демонстрирующие связь между инсулинорезистентностью и снижением содержания тестостерона у мужчин с ожирением. Таким образом, у мужчин, у которых отмечается прямая связь между гиперандрогемией и инсулинорезистентностью, имеется обратная зависимость между уровнем тестостерона и инсулинорезистентностью. Скорее всего, механизмы, приводящие к гиперандрогемии у женщин с ожирением и гипоандрогемии у мужчин с ожирением, различны. У мужчин, а также в эксперименте на животных показана прямая взаимосвязь между инсулином и тестостероном: при снижении секреции инсулина отмечается снижение секреции тестостерона, а при проведении пробы с острой гиперинсулиемией у мужчин с ожирением отмечается повышение секреции тестостерона [Adahi E. Y., et al., 1982]. У мужчин выявлена обратная зависимость между ИМТ и свободным тестостероном, а также между ИФР-1 и ИМТ [Vermeulen A. 1991].

Концентрация свободного тестостерона также находится в обратной зависимости от количества висцерального жира и инсулинорезистентности. Но что первично? Висцеральное ожирение ведет к снижению уровня тестостерона или снижение секреции тестостерона ведет к висцеральному ожирению? В последнее время несколько проспективных исследований показали, что именно снижение секреции тестостерона предшествует висцеральному ожирению [Khaw K. T., Barrett-Connor E., 1992; Tsai E. C., Boyko E. J., Leonetti D. L., Fujimoto W. Y., 2000]. В плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что коррекция гипогонадизма у мужчин с ожирением путем назначения андрогенов ведет к снижению ИМТ за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, инсулинорезистентности, снижения диастолического давления и способствует улучшению липидного профиля [Marin P., Oden B., Björntorp P., 1995; Rebuffe-Scrive M., Marin P., Björntorp P., 1998].

Обнаружена взаимосвязь между лептином и тестостероном. Назначение тестостерона ведет к снижению синтеза лептина [Isidori A. M., Caprio M., Strollo F. et al., 1999]. Такая же отрицательная корреляция между уровнем лептина и содержанием тестостерона обнаружена и у мужчин с ожирением, причем вне зависимости от ИМТ. Рецепторы к лептину обнаружены на клетках Лейдига, воздействуя на них, избыточный уровень лептина ингибирует в них синтез тестостерона [Isidori A. M., Caprio M., Strollo F. et al., 1999]. Влияние лептина на синтез тестостерона представлено на рис. 5.2.

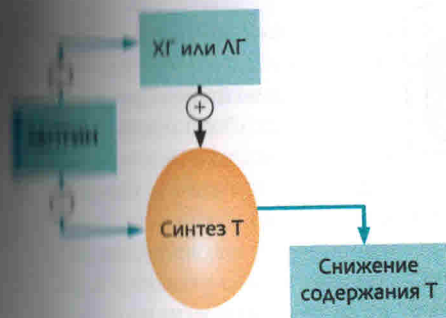


Рис. 5.2. Взаимосвязь между уровнем лептина и секрецией тестостерона в яичках:

Т — тестостерон, ХГ — хорионический гонадотропин, ЛГ — лютеинизирующий гормон

Лептин, помимо снижения секреции тестостерона, также снижает секрецию ИФР-1, т. е. обладает двойным ингибирующим действием на синтез тестостерона. У молодых мужчин отмечена зависимость между увеличением уровня лептина и снижением уровня тестостерона. Существенный вклад в развитие и поддержание гипогонадизма у мужчин с абдоминальным ожирением вносит изменение метаболизма половых гормонов. Жировая ткань испытывает в функциональном смысле определенное «средство» к стероидным гормонам. Это проявляется в том, что глюкокортикоиды и половые гормоны оказывают влияние на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и последующее их превращение в истинные жировые клетки; таким свойством обладает, в частности, эстрадиол [Roncavi D.A.K., Van R.L.R., 1977]. Одной из важнейших особенностей является способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови, и понятно, что при увеличении объема жировой массы в ней может возрасти суммарная концентрация стероидов [Берштейн Л.М., 1988]. Увеличение жировой ткани ведет к повышению количества ароматазы, фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (Е₂ и Е₁, соответственно) в жировой ткани. Повышение содержания эстрогенов ведет к подавлению (по амплитуде и частоте) секреции как гонадотропин-рилизинг гормона, так и ЛГ, что проявляется снижением секреции тестостерона в клетках Лейдига, т. е. вторичным гипогонадизмом (см. рис. 5.3).

Как видно из приведенной схемы патогенеза гипогонадизма при ожирении, пусковым звеном ожирения, наравне с избыточным потреблением калорий, является снижение физической активности, в котором снижение секреции тестостерона играет важную роль. Недавно проведенные эпидемиологические работы также показали, что относительно низкий уровень тестостерона является самостоятельным фактором риска для развития висцерального ожирения [Tsai E. C., Boyko E. J., Leonetti D. L., Fujimoto W. Y., 2000]. Наблюдение проводилось за пациентами с низким уровнем тестостерона. Через 7 лет отмечалось развитие висцерального ожирения (см. рис. 5.4).

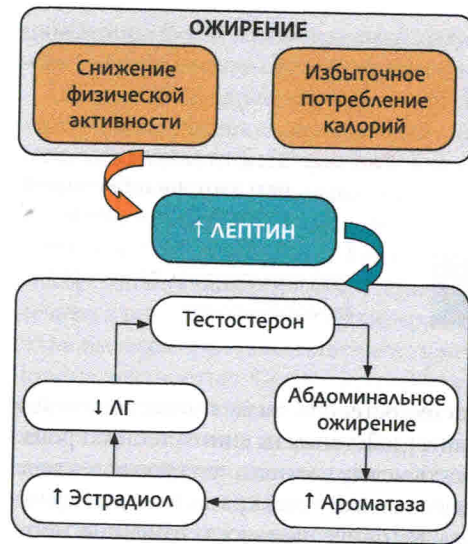


Рис. 5.3. Схема патогенеза вторичного гипогонадизма при ожирении у мужчин

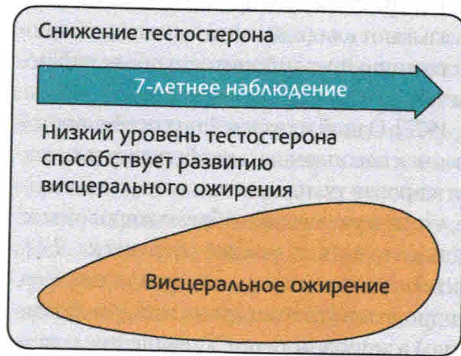


Рис. 5.4. Взаимосвязь между тестостероном и висцеральным ожирением [Tsai E. C., Boyko E. J., Leonetti D. L., Fujimoto W. Y., 2000]

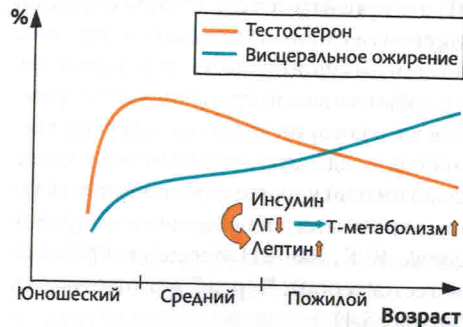


Рис. 5.5. Характер взаимосвязи между возрастом, снижением тестостерона и висцеральным ожирением

На ожирение возникает и у мужчин без гипогонадизма. Правда, в таких случаях, как правило, позднее, уже на фоне ожирения, возникает гипогонадизм, обусловленный непосредственно ожирением. Следовательно, у пациентов с ожирением необходимо различать гипогонадизм как первопричину развития ожирения, в основе которого может лежать в том числе и возрастной андрогенный дефицит, и гипогонадизм, обусловленный ожирением. Выявлять причину снижения секреции тестостерона у мужчин с ожирением принципиально важно, поскольку это определяет не только дальнейший подход к лечению, но и прогноз в отношении восстановления секреции тестостерона. Так, если гипогонадизм возник на фоне ожирения, то снижение веса, скорее всего, приведет и к нормализации содержания тестостерона; если же гипогонадизм является причиной ожирения, то в таких случаях практически невозможно достигнуть снижения веса без заместительной терапии андрогенами, которая является патогенетическим лечением, а нормализация веса не приведет к нормализации секреции тестостерона.

Скорее всего, определяющим фактором развития возрастного ожирения является снижение секреции тестостерона. Взаимосвязь между возрастом мужчины, скоростью снижения секреции тестостерона и висцеральным ожирением представлена на рис. 5.5.

Помимо непосредственного жиромобилизирующего эффекта, тестостерон также усиливает действие гормона роста на жировую ткань, поэтому одним из факторов, поддерживающих ожирение при возрастном андрогенном дефиците, является и снижение действия гормона роста, секреция которого, кроме того, также снижается с возрастом. Снижение секреции тестостерона и гормона роста приводит к усилению действия кортизола и инсулина, стимулирующих липогенез (рис. 5.6).

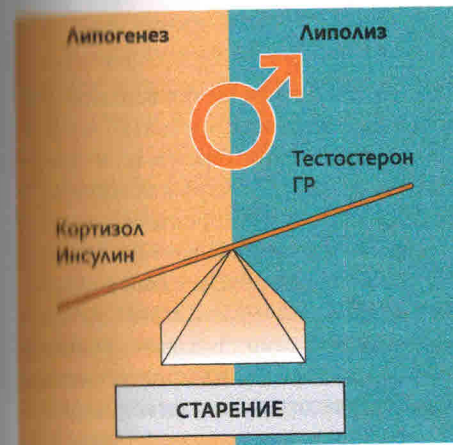


Рис. 5.6. Взаимосвязь между возрастом, отложением жировой ткани и жиромобилизирующими гормонами
ГР — гормон роста

7.7. Комбинированная терапия эректильной дисфункции при возрастном андрогенном дефиците

Если у пациента имеются нарушения половой функции, обусловленные возрастным андрогенным дефицитом, а также ЭД, лечение необходимо начинать с нормализации уровня тестостерона. Мы имеем опыт комплексного подхода с совместным использованием тестостерона ундеcanoата и ингибиторов ФДЭ-5 типа (вазоактивный препарат) для лечения эректильной дисфункции у пациентов с СД (1-я группа), пациентов с ожирением (2-я группа) и пациентов с синдромом PADAM (3-я группа). Показано, что в 30 % случаев, у пациентов с ожирением и СД, эректильная дисфункция сопровождается снижением уровня тестостерона; при этом использование только ингибиторов ФДЭ-5 типа оказывается неэффективным. Уровень тестостерона у пациентов с СД, не отвечающих на терапию Виагрой, по сравнению с пациентами, отвечающими на данную терапию, представлен в табл. 7.10.

Таблица 7.10. Уровень тестостерона у пациентов с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией, отвечающих и не отвечающих на терапию Виагрой [Kalinchenko S. et al. Aging Male. 2003; 6: 94-99]

	Viagra - n = 120	Viagra + n = 100	p
Общий тестостерон, нмоль/л	6,9 ± 1,3	18,6 ± 1,2	< 0,001
	(4,5-9,6)	(14,3 ± 29,1)	

Восстановление уровня тестостерона путем назначения тестостерона на ундеcanoата позволяет значительно повысить эффективность ингибиторов ФДЭ-5 типа и существенно улучшить результаты лечения эректильной дисфункции.

В работе Shabsigh R. et al. (2004) также демонстрируется влияние тестостерона на эректильную функцию: после восстановления уровня тестостерона наблюдался достоверно лучший ответ на терапию Силденафилом 100 мг по сравнению с мужчинами, принимавшими Силденафил и плацебо (рис. 7.6).

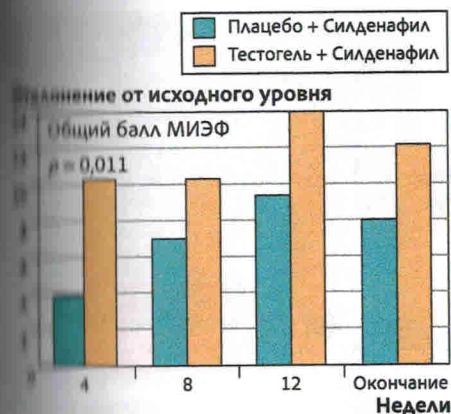


Рис. 7.6. Изменение эректильной функции (оценка по шкале МИЭФ-5) у мужчин с гипогонадизмом, получающих терапию Силденафилом и плацебо (1-я группа) и Силденалом и Тестогелем (2-я группа) (Shabsigh R. et al. J Urol. 2004; 172: 658-663).

При неэффективности монотерапии, направленной на нормализацию уровня тестостерона, в отношении нормализации половой функции возможно и целесообразно применение **комбинированной терапии андрогенами с вазоактивными препаратами**. Мы считаем, что начинать комбинированную терапию вазоактивными препаратами следует не ранее чем через 1-1,5 мес. после нормализации уровня тестостерона. Такая последовательность в лечении обусловлена ролью андрогенов в физиологии полового акта, а именно их влиянием на возникновение сексуального возбуждения — главного этапа в возникновении эрекции, а также, согласно данным последних исследований, влиянием андрогенов на синтез фермента, катализирующего образование оксида азота, основного нейромедиатора, участвующего в возникновении эрекции (Atilla T.M. et al., 1998).

Роль тестостерона в возникновении эрекции представлена на рис. 7.7.

Согласно наиболее современным представлениям, тестостерон также способен оказывать непосредственное влияние на структуру не только кавернозных тел, но и кавернозных нервов: так, кастрация в эксперименте у животных ведет к изменению структуры кавернозных нервов (см. рис. 7.8).

Кастрация у животных также ведет к изменению структуры тканей, что наглядно было продемонстрировано на примере белочной оболочки (см. рис. 7.9).

В ряде работ было продемонстрировано, что снижение концентрации тестостерона ведет к повышенному отложению жировых клеток в кавернозных телах (что препятствует нормальному механизму возникновения эрекции за счет снижения эластичности кавернозной ткани, снижения притока крови и возникновения венозной недостаточности) [Traish A. et al., Androl J., 2003] (см. рис. 7.10).

Заместительная терапия тестостероном восстанавливает структуру кавернозных тел, улучшает приток крови и устраняет венозную недостаточность.

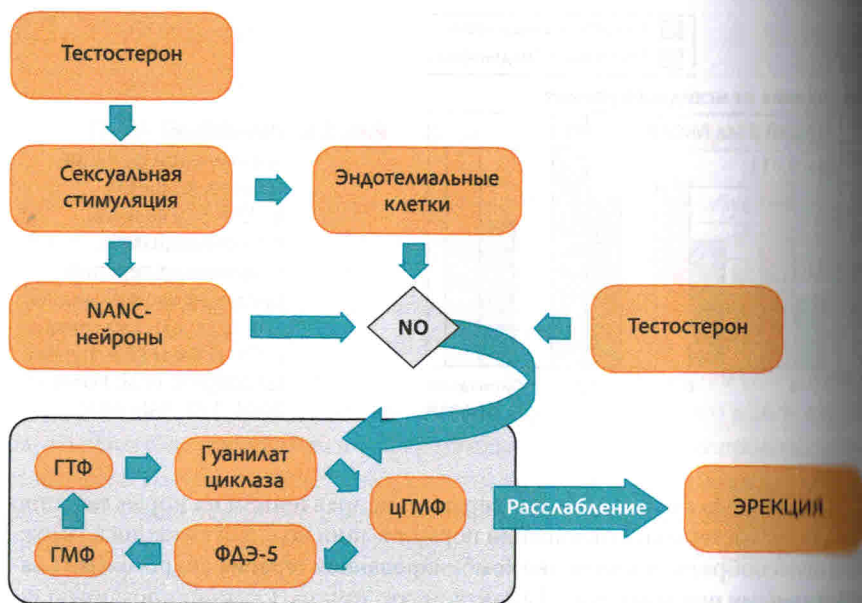


Рис. 7.7. Роль тестостерона в возникновении эрекции:

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, NANC — неадренергические-нехолинергические нейроны, NO — оксид азота, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза V типа

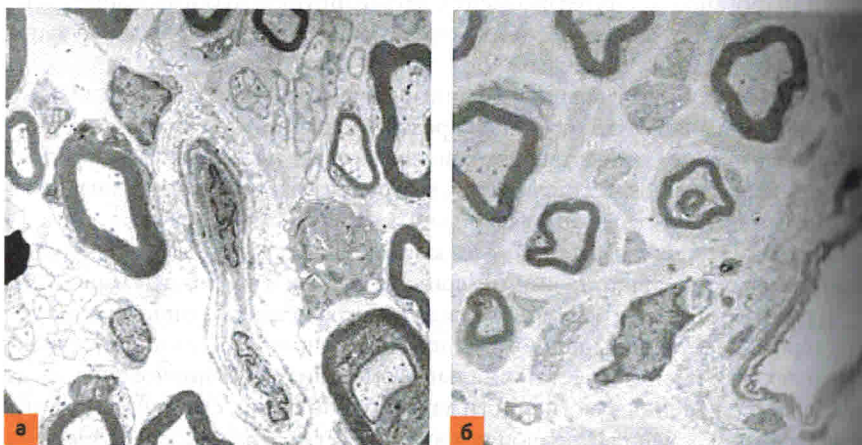


Рис. 7.8. Влияние кастрации на структуру кавернозного нерва [Rogers R.S. et al. Int J Impot Res. 2003; 15: 26–37]:

а — контрольная структура; б — структура после кастрации



Рис. 7.9. Влияние кастрации на состояние белочной оболочки у крыс [Shen Z.-Asian J. J Androl. 2003; 1: 33–36]:

а — группа контроля, эластические волокна; б — кастрация 4 нед. Эластические волокна замещены коллагеновыми



Рис. 7.10. Недостаточность тестостерона ведет к повышенному отложению адипоцитов в подоболочечном пространстве кавернозных тел (срезы пениса кролика) [Traish A. et al. J Androl. 2005; 26(2): 88–94]:

а — контрольная структура; б — структура после кастрации

Опираясь на эти данные, 9 пациентам с эректильной дисфункцией, лечение которых ингибиторами ФДЭ-5 типа оказалось неэффективно и у 3 из которых по результатам кавернозографии выявлены признаки венозной недостаточности (являющейся не только самой частой причиной неэффективности медикаментозной терапии ЭД, но и самой частой причиной хирургического лечения ЭД), был назначен тестостерона ундеканат в инъекциях пролонгированного действия [Yassin A., Saad F., 2005].

В результате уже после 9 нед. (2 инъекции) использования препарата один из трех пациентов с сопутствующим заболеванием — СД типа 2 отметил значительное улучшение эректильной функции. На кавернозографии после 12 нед. применения препарата у этого пациента обнаружено полное отсутствие признаков венозной недостаточности (см. рис. 7.11, 7.12).

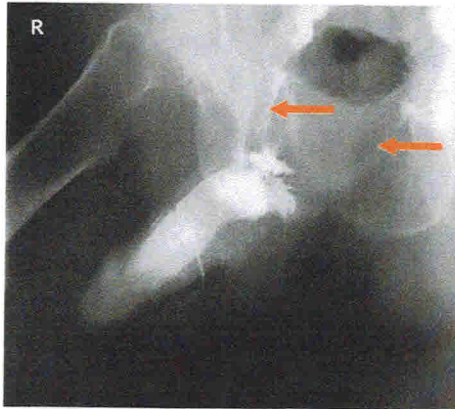


Рис. 7.11. Кавернозография у пациента с эректильной дисфункцией и гипогонадизмом до заместительной гормональной терапии [Yassin A. al. ICA 2005 (Abstract)]



Рис. 7.12. Кавернозография у пациента с эректильной дисфункцией и гипогонадизмом через 3 мес. заместительной гормональной терапии [Yassin A al. ICA 2005 (Abstract)]

Остальные пациенты отметили более чем двукратное увеличение либидо и эрекции по опроснику ПЕФ. В настоящее время процесс лечения продолжается.

Таким образом, несмотря на немногочисленные наблюдения, уже сейчас можно утверждать, что лечение ЭД у пациентов с гипогонадизмом препаратами тестостерона ведет к нормализации структуры кавернозных тел, улучшению притока крови и устранению венозной недостаточности и в результате — восстановлению эрекции или повышению эффективности ингибиторов

ФДЭ-5 типа. Монотерапия ингибиторами ФДЭ-5 типа в таких случаях неэффективна [Yassin A., 2005].

Роль тестостерона в ЭД представлена в табл. 7.11.

Таблица 7.11. Роль тестостерона в эректильной дисфункции

Низкий уровень тестостерона играет важную роль в возникновении эректильной дисфункции

Уменьшение расслабления гладкомышечных клеток кавернозной ткани
Упадение выработки NO
Увеличение апоптоза гладкомышечных клеток
Увеличение количества адипоцитов
Уменьшение полового влечения
Эректильная дисфункция и снижение сексуальной активности усугубляют гипогонадизм

Вазоактивные препараты — препараты второй линии в лечении ЭД у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом, поскольку терапия данными препаратами носит симптоматический характер и не устраняет причин, лежащих в основе возникновения нарушения эрекции, хотя в последнее время появляются новые данные о лечебном действии Виагры — наиболее популярного представителя класса ингибиторов ФДЭ-5 типа при назначении ежедневно на ночь в курсовом режиме не менее 1 мес.

Характеристика вазоактивных препаратов приведена в табл. 7.12.

Из вазоактивных препаратов, влияющих на возникновение эрекции, мы отдаем предпочтение ингибиторам ФДЭ-5 типа как препаратам, имеющим достаточно высокую эффективность (70–80% в зависимости от основного и сопутствующих заболеваний), не снижающуюся при длительном применении. Мы имеем собственный опыт применения Виагры более 7 лет. Из 120 пациентов с возрастным гипогонадизмом, принимавших Виагру в течение 7 лет и находившихся под нашим наблюдением, ни у одного из пациентов не отмечалось снижения эффективности и не потребовалось изменения дозы препарата (см. рис. 7.13).

Сохранение эффективности и безопасности вазоактивных препаратов при длительном приеме, на наш взгляд, является крайне важным, поскольку симптоматический характер терапии при органических формах ЭД предполагает постоянный (пожизненный) прием.