

Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогенозаместительной терапии у мужчин

С.Ю. Калинин¹, И.А. Тюзиков², Л.О. Ворслов¹, Ю.А. Тишова¹

¹Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва;
²ООО Клиника «Гармония», Ярославль

Контакты: Светлана Юрьевна Калининко kalinchenko@list.ru

В критическом обзоре литературы освещаются вопросы кардиологической безопасности терапии тестостероном у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основанные на доказательных исследованиях за последние 25 лет. Проводится детальный анализ ряда последних публикаций, вызвавших к себе неоднозначное отношение экспертов и исследователей в связи с демонстрируемой в них высокой частотой неблагоприятных кардиологических исходов у мужчин на фоне андрогенозаместительной терапии. Подавляющее большинство современных рандомизированных исследований доказали наличие связи между низким уровнем тестостерона и неудовлетворительным состоянием сердечно-сосудистой системы у мужчин старшего возраста, поэтому раннее выявление и правильная коррекция гипогонадизма у них может рассматриваться как эффективная профилактическая и терапевтическая кардиопротективная опция. Результаты неправильно спланированных исследований, обладающие низкой доказательностью в связи с погрешностями дизайна и статистической обработки материала, опубликованные в последнее время, следует, несмотря ни на что, активно изучать и анализировать для того, чтобы не только подвергать критике, но и извлечь из них научно-практическую пользу для более правильного понимания проблемы в целом. Авторы излагают свою точку зрения по данному вопросу и пытаются вскрыть возможные причины неоднозначных результатов последних публикаций по кардиологической безопасности препаратов тестостерона, в высокой степени которой они сами несколько не сомневаются.

Ключевые слова: тестостерон, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, доказательные исследования, безопасность, андрогенозаместительная терапия

Testosterone and cardiovascular risk: myths and new truth about cardiological safety of androgen replacement therapy in men

S. Yu. Kalinchenko¹, I. A. Tyuzikov², L. O. Vorslov¹, Yu. A. Tishova¹

¹Department of Endocrinology, Faculty for Postgraduate Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;
²Clinic Garmonia, Yaroslavl

In a critical review of the literature highlights issues cardiological safety of testosterone therapy in men with cardiovascular diseases, based on research evidence over the past 25 years, as well as a detailed analysis of a number of recent publications, was summoned by the ambiguous attitude of experts and researchers in connection with them demonstrated high frequency of adverse cardiological outcomes in men on the background of androgen replacement therapy. Most modern randomized studies have proven a link between low testosterone levels and the poor state of the cardiovascular system in older men, so early detection and proper correction of hypogonadism in them can be regarded as an effective preventive and therapeutic cardioprotective option. Results improperly designed studies that have low probative due to errors in design and statistical treatment of the material and, more recently published, it should be, no matter what, to actively explore and analyze in order to not only criticize, but also to learn from them scientific practical use to a more correct understanding of the problem as a whole. The authors present their views on this issue and try to uncover the possible causes of the mixed results of recent publications on cardiological safety of testosterone drugs, a high degree of which they themselves have no doubt.

Key words: testosterone, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, evidence-based research, safety, androgen replacement therapy

Введение

Революционным прорывом в мировой науке в 1935 г. стало установление Дэвидом, Лакуером и Ружичкой структуры молекулы тестостерона и осуществление его синтеза, что позволило уже в 1937 г. начать

применение тестостерона пропионата в клинической практике. Первые клинические исследования в кардиологии в 40-х годах XX века выявили выраженное гипотензивное и кардиопротективное действие препаратов тестостерона у мужчин с заболеваниями сердеч-



Стоит быть мужчиной!



**Контролируемая терапия
дефицита тестостерона**



но-сосудистой системы, в частности их благоприятный эффект на течение стенокардии и заболеваний периферических сосудов, который проявлялся в уменьшении выраженности симптомов заболевания и повышении толерантности к физическим нагрузкам [1–3]. В подавляющем большинстве исследований, проведенных во второй половине XX века – начале XXI века, была доказана достоверная связь между низким уровнем тестостерона и повышенными кардиоваскулярными рисками у мужчин [4–9]. Вместе с тем появление в последнее время единичных работ, авторы которых пытаются доказать обратное, стало поводом для активной научной дискуссии на страницах профессиональных медицинских изданий, в том числе для написания настоящего критического обзора литературы.

Тестостерон и сердечно-сосудистая система мужчин: что мы об этом уже знаем?

Сегодня достоверно известно, что тестостерон оказывает не только вазомодулирующее и кардиопротективное действие. Его дефицит негативно сказывается на состоянии систем гемостаза, антиоксидантной защиты, эндотелия, миотелия и нейротелия сосудов (эндотелиальная дисфункция, вазоконстрикция, гипоксия, ишемия, метаболическая нейропатия), липидного и углеводного обмена (прогрессирование ожирения и окислительного стресса, снижение чувствительности клеток к инсулину – инсулинорезистентность), что замыкает «порочный круг патогенеза» сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов у мужчин [10–14]. Синергическое взаимодействие вышеописанных патогенетических факторов, к сожалению, редко оцениваемых в рутинной клинической практике и потому в большинстве случаев остающихся не диагностированными и не корректируемыми, способно приводить к медикаментозной резистентности к стандартной кардиологической терапии сердечно-сосудистой патологии и, таким образом, косвенно увеличивать риски инсультов и инфарктов у мужчин. Поэтому активный кардиологический мониторинг у мужчин, получающих тестостерон, как и раннее выявление кардиоваскулярной патологии у пациентов среднего и особенно старшего возраста, которые рассматриваются как кандидаты на проведение андрогензаместительной терапии (АЗТ), уже сегодня следует признать ключевым диагностическим мероприятием как перед началом терапии гипогонадизма, так и любой кардиологической патологии у мужчин [15–18]. В современных исследованиях достоверно доказано, а в имеющихся метаанализах последних лет четко и достаточно однозначно декларируется, что терапия тестостероном у мужчин с сердечно-сосудистой патологией сопровождается выраженными патогенетическими метаболическими и кардиоваскулярными эффектами:

повышением чувствительности к инсулину; положительным влиянием на липидный обмен; увеличением силы и объема мышечной массы; уменьшением количества жировой ткани; уменьшением выраженности коронарных симптомов, индуцированных физической нагрузкой (стенокардия, ишемия); достоверным снижением риска атеросклероза и усилением коронарного кровотока по сравнению с исходным уровнем, а также достоверным повышением поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [19–25].

Кардиологические эффекты терапии тестостероном у мужчин

Препараты тестостерона были одобрены в качестве лекарственного средства в большинстве стран мира, в частности в США, с 1940 г., где используются до сих пор в первую очередь для лечения нарушений полового развития (пубертата) у мальчиков и различных клинических форм гипогонадизма у взрослых мужчин. Имеющиеся клинические руководства по мужскому гипогонадизму большинства научных сообществ рекомендуют устанавливать этот диагноз только у мужчин с клиническими симптомами недостаточности тестостерона, подтвержденной его низкой концентрацией в сыворотке крови [26–29]. Крупные клинические исследования показали, что в целом низкий уровень тестостерона у мужчин связан с ухудшением у них биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (прогрессирование атеросклероза, высокий уровень холестерина, артериальная гипертензия) [30–34]. В последнее время появляется все больше доказательств существования достоверной связи между низким уровнем тестостерона и патологией сердечно-сосудистой системы [35–46]. Некоторые исследователи пытались объективно оценить взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и неблагоприятными кардиологическими исходами у мужчин (инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смертность), но пока единого мнения на этот счет не сформировалось, очевидно, по причине методологической и клинической гетерогенности изучаемых групп пациентов и методов их объективной оценки [47–52]. Однако рандомизированные контролируемые исследования показывают, что назначение тестостерона положительно влияет на сердечно-сосудистую систему у мужчин [31, 53–57]. Казалось бы, решающей точкой, подтверждающей положительный эффект нормализации уровня тестостерона в отношении состояния сердечно-сосудистой системы, стали данные крупнейшего ретроспективного исследования, представленные профессором R.S. Tan et al. в мае 2014 г. на 23-м Конгрессе Американской ассоциации клинических эндокринологов, где на примере 19 968 мужчин, которые получали терапию тестостероном на протяжении 5 лет, было показано, что риск возникновения у них инфаркта

в 7 раз, а инсульта – в 9 (!) раз ниже, чем в общей популяции [58]. Однако в конце января 2014 г. все прогрессивное мировое научно-практическое медицинское сообщество пережило настоящий шок, узнав из публикаций на сайте Food and Drug Administration (FDA) о том, что, оказывается, почти 75 лет мы глубоко заблуждались в отношении позитивных кардиоваскулярных эффектов тестостерона у мужчин (!) [59]. Поводом для пересмотра позиций в отношении кардиологической безопасности препаратов тестостерона для такой влиятельной контролирующей организации стали опубликованные в 2013 и 2014 гг. результаты двух наблюдательных исследований, сделавших в силу своих методологических и статистических погрешностей парадоксальные выводы о повышенной частоте нелетальных кардиоваскулярных событий у мужчин с историей кардиологических заболеваний, которым назначались препараты тестостерона [60, 61]. В своем анализе FDA также обратилась к результатам еще двух недавних исследований, авторы которых сделали аналогичные выводы о якобы низкой кардиологической безопасности препаратов тестостерона [48, 62]. Публикация такой информации, безусловно, вызвала бурю смятений и сомнений как в среде врачей, так и их пациентов. Вышеупомянутые исследования недавно были подвергнуты критическому анализу, как самими их авторами, так и ведущими мировыми лидерами в области андрологии, а также практикующими врачами со всего мира, занимающимися вопросами АЗТ у мужчин не один десяток лет и не наблюдавшими тех ее «страшных кардиологических последствий». Это произошло после того, как в редакцию журнала JAMA, опубликовавшего одно из исследований, поступило письмо с критическим анализом его данных и требованием написать опровержение, а позже и отозвать саму публикацию в связи с низким качеством предоставленных данных, которое подписали лидеры мировой андрологии и эндокринологии [63–68]. Поэтому и мы решили провести анализ нашумевших публикаций для того, чтобы российские врачи, занимающиеся вопросами мужского здоровья, получили достоверную и объективную информацию.

Критический анализ последних публикаций о «высокой частоте неблагоприятных кардиологических последствий» терапии тестостероном

Итак, в настоящее время вызывают наибольшую научно-практическую дискуссию четыре публикации, которые находятся в свободном доступе в сети Интернет [48, 60–62].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании S. Basaria et al. (2010) попутно изучалась связь между АЗТ тестостероном и кардиоваскулярными рисками у 209 пожилых мужчин с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний (testosterone in older

men (ТОМ)), хотя его основной целью было изучение динамики мышечной силы у мужчин ≥ 65 лет с ограниченной подвижностью, испытывавших сложности при ходьбе на протяжении 2 кварталов или при восхождении на высоту на 10 шагов, разделенных по возрасту на две группы: 65–75 лет и старше 75 лет [48]. Поскольку исследование разработано только для изучения улучшения подвижности, назначение препаратов тестостерона основывалось исключительно на лабораторном определении погранично низкого уровня общего тестостерона без учета наличия или отсутствия клинической симптоматики гипогонадизма. Исследование было остановлено из-за увеличения частоты кардиоваскулярных негативных эффектов (КВНЭ), начиная от повышенного артериального давления и периферических отеков до развития сердечного приступа и инфаркта миокарда у мужчин, получавших тестостерон, поэтому у авторов возникли опасения, не связано ли это с назначением препаратов тестостерона [48]. Однако при этом не было выявлено никаких различий в количестве серьезных, угрожающих жизни побочных эффектов между группой тестостерона и группой плацебо. Привлекая внимание лишь к использованию АЗТ у пожилых мужчин, дизайн исследования ТОМ не был предназначен для объективной оценки КВНЭ, поэтому выводы авторов не имеют под собой мощной статистической доказательной базы. Более того, результаты исследования S. Basaria et al. (2010) не соответствуют ранее полученным и очень серьезным доказательным данным, которые не выявили наличие связи между терапией тестостероном и негативными кардиологическими событиями у мужчин [69–71].

Метаанализ L. Xu et al. (2013) основан на 27 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [62]. В метаанализе оценивается риск сердечно-сосудистых событий у 2994 мужчин, получавших терапию тестостероном ($n = 1733$) или плацебо ($n = 1261$) в течение не менее 12 нед за период с 1986 по 2012 г. Для сравнения рисков терапии авторы использовали те же фиксированные модели исследований, которые имели место в рецензируемых ими работах. В общей сложности среди обеих групп сравнения авторы метаанализа выявили 180 различных КВНЭ терапии тестостероном и плацебо, риск которых оказался незначительно выше среди мужчин, получавших тестостерон, чем у мужчин в группе плацебо. Совершенно очевидно, что такие критерии метаанализа не могут объективно отражать его ключевую цель. Более того, по мнению некоторых экспертов, он имеет ряд ограничений, которые ставят под сомнение его полезность в качестве доказательной базы для установления причинно-следственной связи между терапией тестостероном и увеличением риска КВНЭ [63–68]. Одной из основных проблем метаанализа является вы-

раженная неоднородность исследований и их ограниченная пригодность для интерпретации. Все исследования, включенные в этот метаанализ, были гетерогенными почти во всех своих аспектах, включая дизайн, возраст участников, критерии включения и исключения, длительность и характер АЗТ и т.д., а потому оказались практически несравнимыми между собой с точки зрения статистики [63–68].

В ретроспективном когортном исследовании R. Vigen et al. (2013) анализировались исходы у 8709 гипогонадных мужчин (уровень плазменного тестостерона < 300 нг/дл) старше 60 лет при прохождении ими коронарной ангиографии с 2005 по 2011 г., которые наблюдались до января 2012 г., а средний период наблюдения составил 840 дней. Эти 8709 мужчин были только искусственно выделенной подгруппой из 23 172 пациентов, которым проводилось обследование и данные по которым были взяты не из рутинной клинической практики, а из базы данных по ветеранам системы здравоохранения США [60]. В этом исследовании было показано, что у мужчин, которым назначались препараты тестостерона, наблюдалось повышение абсолютного риска КВНЭ на 5,8 % по сравнению с теми, кто не начинал применять препараты тестостерона. Такая гипотетическая связь терапии тестостероном и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у гипогонадных мужчин кажется противоречивой экспертам и не соответствует научным знаниям об использовании и клинических положительных эффектах тестостерона у мужчин с гипогонадизмом [63–71]. Один из главных недостатков этого исследования состоял в том, что, несмотря на назначение АЗТ (так и непонятно, кому, какие формы препаратов тестостерона и в каком режиме назначались), большинство мужчин, вошедших в анализ, остались гипогонадными, средний уровень тестостерона у них составил 332,2 нг/дл, или 11,5 нмоль/л, который большинством экспертов оценивается как недостаточная терапия, отражающая некорректированный гипогонадизм, поскольку в соответствии с международными требованиями нижний порог для адекватной коррекции гипогонадизма по уровню общего тестостерона составляет не менее 300–350 нг/дл (> 12 нмоль/л) [63–68]. Кроме того, у 17,6 % пациентов в группе тестостерона не определяли уровень тестостерона после предписания им АЗТ, т.е. адекватного мониторинга проводимой терапии тестостероном также не было. По данным, представленным в публикации, понятно, что пациенты, которые не получали тестостерон и имели сердечно-сосудистые события, были исключены из исследования, в то же время группа, получающая тестостерон и имеющая эти события, не исключалась. Это исключение нелеченых пациентов с кардиологическим событием могло значимо повлиять на выводы и даже привести к обратному эффекту.

Исследование R. Vigen et al. (2013), как все наблюдательные исследования, имеет ограничения, свойственные его дизайну (нерандомизированное, возможна предвзятость из-за известных или неизвестных дополнительных факторов), которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Найденная связь может быть не причиной, а предубеждением или опровержением существующих взглядов. Основные характеристики леченых и нелеченых пациентов также представляются несовместимыми. Как только терапия тестостероном инициировалась, принималось решение продолжать до нежелательного исхода или до конца наблюдения. Многие пациенты получили лечение, ограниченное по продолжительности: 17,6 % леченых мужчин получили терапию только 1 раз, 63,3 % больных, которым был назначен пластырь с тестостероном, выполнили в среднем только 6 назначений, хотя период наблюдения составил 66 мес, поэтому непонятно, какое количество пациентов, у которых нежелательное событие случилось после прекращения терапии и, соответственно, развилось уже у нелеченых пациентов в гипогонадном состоянии. Для того чтобы оценить выявленную в исследовании R. Vigen et al. (2013) связь между терапией тестостероном и сердечно-сосудистыми исходами и оценить релевантность исследования относительно существующих данных из клинических исследований и клинической практики, требуется дальнейшая ее оценка и обсуждение среди специалистов и экспертов по мужскому здоровью.

И наконец, в своем самом последнем обсервационном исследовании W.D. Finkle et al. (2014) установили, что мужчины в возрасте ≥ 65 лет имели повышенный риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ) в течение 90 дней после начала АЗТ [61]. Проведенное исследование, таким образом, свидетельствует о возможном повышении риска ИМ после назначения препаратов тестостерона у двух групп пациентов: пожилые мужчины в возрасте ≥ 65 лет и < 65 лет с историей заболеваний сердца. По данным авторов, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет относительный риск ИМ до назначения препаратов тестостерона составил 5,27, а после начала АЗТ этот показатель увеличился до 11,52, в то время как у мужчин в возрасте < 65 лет такой негативной динамики изменений не выявлялось [61]. Однако в исследовании отсутствует оценка показателей гормонов в сыворотке крови и уровня гематокрита в ходе терапии тестостероном, поэтому выводы о взаимоотношениях между АЗТ, тестостероном и ИМ не имеют под собой основания. Более молодые мужчины < 65 лет с историей кардиологического заболевания парадоксальным образом имели риски КВНЭ, превышавшие риски для мужчин ≥ 65 лет. Однако при отсутствии кардиологического анамнеза никаких рисков АЗТ у мужчин любого возраста не отмечалось. Исследование основано на данных локальной базы

данных пациентов США и, будучи обсервационным, не является рандомизированным, т.е., лишено высокой степени доказательности. Сами авторы пишут, что были различные ограничения по данным о пациентах (например, не было данных, на основании каких критериев назначали терапию тестостероном), не было известно, использовали ли пациенты прописанные им препараты тестостерона, на каком уровне поддерживался тестостерон в крови в ходе АЗТ, какая коморбидная патология, кроме сердечно-сосудистой, имела у пациентов и т.д. Кроме того, больные, получающие АЗТ, сравниваются с пациентами, принимающими ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, которые положительно влияют на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у мужчин. Результаты такого анализа не могут быть статистически корректными и объективными.

Кардиологические негативные эффекты тестостерона: правда или миф, кто виноват и что делать?

Несмотря на неопровержимые доказательства позитивного влияния препаратов тестостерона на сердечно-сосудистую систему у мужчин, полученные всей предшествующей историей развития науки, неоднозначные результаты последних исследований, проанализированных в настоящем обзоре, нельзя только критиковать и оставлять без внимания. Очевидно, пришло время более глубокого понимания проблемы взаимосвязи гипогонадизма и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, которое возможно только с позиций ее междисциплинарности и мультифакторности. Надо ответить на важнейший вопрос: почему на фоне прогрессивного увеличения количества исследований и публикаций по кардиологическим эффектам тестостерона в последнее время стали появляться работы, в которых указывается на потенциально высокий риск АЗТ у мужчин с кардиологическим анамнезом? Что изменилось за это время: препараты тестостерона, наши пациенты или врачебные подходы к их обследованию и лечению? Препараты тестостерона не изменились — они как были безопасными и эффективными, так ими и остались. Безусловно, за последние десятилетия клинический портрет современного пациента претерпел существенные изменения — наши пациенты с возрастом становятся все более коморбидными, а именно возраст и коморбидность становятся сегодня ключевыми независимыми механизмами повышения летальных рисков человека. При начале АЗТ у пациентов с возрастным гипогонадизмом использование короткодействующих препаратов является более предпочтительным в связи с существованием вероятности развития побочных явлений в процессе такой терапии (особенно повышения гематокрита крови), требующих быстрого ее прекращения. Однако необходимо отметить, что повышение гематокрита обычно связано только с высо-

кими концентрациями тестостерона в сыворотке и редко встречается при применении *современных длительно- и короткодействующих* препаратов для АЗТ, которые были созданы для поддержания уровней сывороточного тестостерона в пределах нормальных значений [72]. В руководстве Европейского общества эндокринологов (2010) рекомендуется отменить АЗТ, если гематокрит достигает $> 54\%$, что может быть целесообразным мероприятием профилактики [26]. Однако эта рекомендация основана на предположении, что клиническое значение величины гематокрита $> 54\%$ не известно. Последний метаанализ показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах этого состояния не сообщалось, а результаты анализа более ранних исследований (с 1966 по 2004 г.) показали, что, несмотря на то что мужчины, получающие АЗТ, имели примерно в 4 раза больше шансов иметь значения гематокрита $> 50\%$ по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо, частота сердечно-сосудистых явлений, апноэ во сне или смерти не отличалась значимо между 2 группами [73, 74]. О повышении гематокрита сообщалось у 43,8% пациентов, получавших внутримышечные инъекции тестостерона энантата, и у 15,4% мужчин, принимавших трансдермальную терапию тестостероном [74]. Хотя до сих пор неизвестно, какой верхний лимит значения гематокрита является клинически значимым, коррекция дозы может быть необходима для поддержания значения гематокрита $< 52\text{--}55\%$ [72]. Отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых событий при повышенном гематокрите крови может быть связано с тем, что тестостерон имеет сосудорасширяющий и антиатеросклеротический эффекты [75]. Но при этом хорошо известно, что тестостерон стимулирует эритропоэз в зависимости от дозы; очевидно, что при неправильном подборе дозы для пожилого мужчины можно ожидать какие-то неблагоприятные гематологические последствия в начале терапии тестостероном [76]. Однако возможность их развития уже предусмотрена в соответствующих рекомендациях по лечению возрастного гипогонадизма у мужчин, в рамках которых обязательно предусмотрено определение уровня гемоглобина и гематокрита крови до начала любой терапии тестостероном, как и постоянный гематологический мониторинг в процессе АЗТ, выполняемый каждые 3 мес в течение первого года лечения, а далее как минимум ежегодно [28, 29, 72]. Гематологические изменения в ходе АЗТ не могут быть обнаружены самим пациентом, но должны выявляться лечащим врачом, который не должен допускать избыточности стимуляции красного ростка крови. Гематологические последствия АЗТ (полицитемия, или эритроцитоз, и сгущение крови) связаны с передозировкой препаратами тестостерона (супрафизиологические дозы) и обусловлены неправильным

подбором врачом разовой дозы и кратности ее введения, что особенно четко видно на примере коротких инъекционных препаратов эфиров тестостерона («эффект американских горок») [72]. Повышение частоты развития КВНЭ у пожилых мужчин на фоне супрафизиологических концентраций тестостерона было доказано в ходе популяционного когортного исследования, недавно проведенного с участием 3690 мужчин, авторы которого обнаружили, что пациенты, у которых уровень тестостерона был в диапазоне квартилей Q2 и Q3 (Q2–3: тестостерон 283–453 нг/дл), имели самую низкую частоту смерти от любой причины по сравнению с другими диапазонами тестостерона [77, 78]. С гематологической точки зрения сегодня наиболее безопасными препаратами тестостерона, доступными в России, являются трансдермальный тестостерон короткого действия (данная форма признана наиболее оптимальной для инициации АЗТ) и пролонгированный депо-препарат тестостерона ундеканоат.

Есть еще мнение, что терапия тестостероном может вызывать гиперкоагулирующие состояния за счет увеличения синтеза тромбосана A_2 и увеличения плотности A_2 -рецепторов тромбоцитов тромбосана с уменьшением уровня простагландинов [79]. В исследовании Tampere Adult Population Cardiovascular Risk study (TAMRISK) продемонстрирована взаимосвязь между пограничной полицитемией и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [80, 81]. Заманчиво предположить, что все вышеописанные факторы, действуя совместно, усугубляют течение сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и повышают риск смертности от них (прежде всего у пожилых мужчин с атеросклерозом). Однако, в любом случае, у пожилых мужчин АЗТ следует использовать разумно и ориентироваться на поддержание уровня тестостерона в пределах физиологической нормы для конкретного мужчины, а не на лечение супрафизиологическими дозами. Это достигается правильным выбором формы препарата для таких возрастных пациентов, дозы и кратности его введения, обязательным первичным гематологическим обследованием, постоянным гематологическим мониторингом в течение всего периода лечения тестостероном.

Тестостерон в кардиологии – революция XXI века!

Решительный протест и ученых, и врачей во всем мире позволил не только сохранить существующую практику применения тестостерона, но и еще раз сделать акценты на новые данные в области эффективности и безопасности при проведении АЗТ. У научного сообщества нет никаких сомнений в абсолютной необходимости поддержания нормального уровня тестостерона у мужчин, как с клинической точки зрения, так и с точки зрения качества жизни пациентов. Тем не менее в феврале 2014 г. в FDA обратилась об-

щественная организация Public Citizen, которая потребовала добавить «черную метку» (black box warning) ко всем препаратам тестостерона с предупреждением о потенциальном риске негативных сердечно-сосудистых событий в связи с его использованием и разослать всем врачам письма с соответствующими предостережениями. В своем развернутом ответе 16 июля 2014 г. FDA отказало организации в ее требованиях, аргументировав это противоречивостью результатов предоставленных исследований. Таким образом, FDA США в настоящее время не нашло убедительного повода для включения препаратов тестостерона в «черный список», но при этом будет продолжать анализ сердечно-сосудистой безопасности тестостерона. Очень приятно, что среди мотивирующих фактов доказательной базы данных безопасности и эффективности препаратов тестостерона FDA США ссылается на исследование Moscow Study, выполненное нашими сотрудниками [32]. Более того, FDA США не намерено присваивать «черную метку» и новой пролонгированной форме тестостерона, одобренной 5 марта 2014 г. для фармацевтического рынка США (тестостерона ундеканоат под торговым названием Aveed (Авид)), что лишний раз подтверждает несостоятельность любых попыток дискредитировать длительную 75-летнюю и уже доказанную благоприятную историю высокой сердечно-сосудистой безопасности тестостерона, назначенного больному вовремя, правильно и по показаниям врачом, в полной мере овладевшим искусством андрогенотерапии и выполняющим ее постоянный мониторинг.

Заключение

Научные события первой половины 2014 г., описанные в данном обзоре, наглядно демонстрируют борьбу за умы и мышление современного врача, который испытывает огромную потребность в медицинской информации высокого качества, способствующей реализации главной задачи врачей всех времен и народов – эффективно лечить больного, невзирая ни на что! Однако еще 50 лет назад великий русский врач и философ А.С. Залманов в своей книге «Тайная мудрость человеческого организма» писал: «Фармацевтическая вакханалия. Засыпают врачей бесчисленным множеством новых антибиотиков, антикоагулянтов, гипотензивных средств, рекламами химической промышленности. Врачи должны для сохранения своего интеллектуального равновесия потребовать отпуск на несколько месяцев, чтобы освободиться от фармакологического наводнения и от хирургических бурь... Полная, глубокая и неотложная ревизия современной медицины становится неизбежной уже и сегодня. Истинное величие человека, на которого возлагается особая ответственность, заключается в умении исправлять ошибки и допускать новую кон-

цепцию, более соответствующую реальности» [82]. Научный потенциал по эффектам тестостерона на анатоно-функциональное состояние практически всех органов и систем мужского организма, накопленный за последние 75 лет, убедительно доказывает необходимость раннего, патогенетически обоснованного и методологически последовательного медикаментозного восполнения дефицита мужских половых гормонов, в том числе и у мужчин с сердечно-сосудистой патологией, с использованием всех доступных современных, эффективных и безопасных препаратов тестостерона. Как ни парадоксально, именно в условиях полиморбидности современного пациента рациональное управление половыми гормонами нам, как и многим другим клиницистам и исследователям, представляется самым перспективным методом профилактики и лечения всех возраст-ассоциированных заболеваний у мужчин, который может существенно снизить фармакологическую нагрузку на современного пациента, а значит, необходимость в производстве и продажах многих современных препаратов с симптоматическим механизмом действия может резко уменьшиться или вовсе свестись на нет.

Не потому ли сегодня тестостерон стараются всеми доступными способами очернить или хотя бы дискредитировать в глазах медицинского сообщества и пациентов, публикуя в средствах массовой информации разные «страшилки» про него, а в ведущих научных журналах — сомнительного качества результаты клинических исследований или метаанализы? В этой связи хочется пожелать всем нашим последователям, коллегам и ученикам, которых мы считаем своими единомышленниками, четко понимающим, что тестостерон — это для мужчины все, только одного — житейского и научного мужества и клинической трезвости ума, поскольку, как пишет профессор В.Е. Радзинский в своей книге «Акушерская агрессия»: «...мало быть грамотным и даже умелым. Врачу надо иметь гражданскую позицию и, как ни высокопарно это звучит, мужество. Возможно, противостоять придется не только неверным тенденциям, но и собственному опыту, каким бы большим он ни был» [83]. Победа научного разума восторжествовала, и он лишний раз дал всем понять, что все мы обоснованно идем только вперед абсолютно верной патогенетической дорогой излечения современных мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карчикян С.И. Об эссенциальной гипертензии и ее лечении на Кисловодском курорте. *Клин мед* 1930;8(2):49–58.
2. Глухенький Т.Т. Лечение гипертензии эндокринными препаратами. *Врач дело* 1946; 11–12:919–22.
3. Walker T.C. Use of testosterone propionate and estrogenic substances in treatment of essential hypertension, angina pectoris and peripheral vascular diseases. *J Clin Endocrinol* 1942;2:560–8.
4. Jaffe M.D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. *Br Heart J* 1977;39(11):1217–22.
5. English K.M., Steeds R.P., Jones T.H. et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102(16):1906–11.
6. Zhang L., Wu S., Ruan Y. et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol Med Rep* 2011;4(6):1183–8.
7. Lee A.M., Chu L.W., Chong C.S. et al. Relationship between symptoms of androgen deficiency and psychological factors and quality of life among Chinese men. *Int J Androl* 2010;33(5):755–63.
8. Bredt D.S., Snyder S.H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(2):682–5.
9. Stuehr D.J., Kwon N.S., Nathan C.F. et al. N omega-hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *J Biol Chem* 1991;266(10): 6259–63.
10. Zhao C., Moon du G., Park J.K. Effect of testosterone undecanoate on hematological profiles, blood lipid and viscosity and plasma testosterone level in castrated rabbits. *Can Urol Assoc J* 2013;7(3–4):221–5.
11. Tylińska M., Broncel M. The relationship between testosterone deficiency and metabolic syndrome in obese men. *Pol Merkuri Lekarski* 2013;34(199):24–8.
12. Rubinow K.B., Vaisar T., Tang C. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men alters the HDL proteome but not HDL cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res* 2012;53(7):1376–83.
13. Monroe A.K., Dobs A.S. The effect of androgens on lipids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(2):132–9.
14. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24(2):183–217.
15. Miner M., Barkin J., Rosenberg M.T. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy. *Can J Urol* 2014;21(3):39–54.
16. Maganty A., Osterberg E.C., Ramasamy R. Hypogonadism and testosterone therapy: associations with cardiovascular risk. *Am J Mens Health* 2014;pii: 1557988314540933. [Epub ahead of print].
17. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res* 2014;43:1–20.
18. Traish A.M. Adverse health effects of testosterone deficiency (TD) in men. *Steroids* 2014;88C:106–16.
19. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2013;10(2):579–88.
20. Toma M., McAlister F.A., Coglianese E.E. et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5(3):315–21.
21. Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165(5): 687–701.
22. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A. et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3007–19.
23. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011;97(11):870–5.
24. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8(1):272–83.



25. Tan W.S., Ng C.J., Khoo E.M. et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). *Aging Male* 2011;14(4):231–6.
26. 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;95:2536–59.
27. Dandona P., Rosenberg M.T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64:682–96.
28. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on Male Hypogonadism. EAU, 2014.
29. 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;159(5):507–14.
30. Hak A.E., Wittman J.C., de Jong F.H. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3632–9.
31. Marin P., Holmäng S., Gusrafsson C. et al. Androgen treatment of abnormally obese men. *Obes Res* 1993;1(4):245–51.
32. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5):602–12.
33. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828–37.
34. Haring R., Baumeister S.E., Volzke H. et al. Prospective inverse associations of sex hormone concentrations in men with biomarkers of inflammation and oxidative stress. *J Androl* 2012;33:944–50.
35. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F. et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014;48(9):1138–44.
36. Scovell J., Ramasamy R., Kovac J.R. A critical analysis of testosterone supplementation therapy and cardiovascular risk in elderly men. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(5–6):356–7.
37. Martínez-Jabaloyas J.M.; DE-SDT study group. Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? *J Sex Med* 2014;11(8):2083–91.
38. Hackett G., Kirby M., Sinclair A.J. Testosterone deficiency, cardiac health, and older men. *Int J Endocrinol* 2014;2014: 143763.
39. Moncada I. Testosterone and men's quality of life. *Aging Male* 2006;9(4):189–93.
40. Snyder P.J., Peachey H., Berlin J.A. et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2670–7.
41. Wang C., Alexander G., Berman N. et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3578–83.
42. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2085–98.
43. Yassin A.A., Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007;4:497–501.
44. Hackett G., Cole N., Bhartiya M. et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: The BLAST Study. *J Sex Med* 2014;11(3):840–56.
45. He J., Bhasin S., Binder E.F. et al. Cardiometabolic risks during anabolic hormone supplementation in older men. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(5):968–75.
46. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: A meta-analysis study. *Int J Androl* 2011; 34(6 Pt 1):528–40.
47. Cauley J.A., Gutai J.P., Kuller L.H., Dai W.S. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1981;60(10):771–7.
48. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109–22.
49. Ho C.C., Tong S.F., Low W.Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012;110(2): 260–5.
50. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116(23):2694–701.
51. Menke A., Guallar E., Rohrmann S. et al. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol* 2010; 171(5):583–92.
52. Schooling C.M. Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(3):202–8.
53. Merza Z., Blumsohn A., Mah P.M. et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turn over in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006;29(3):81–91.
54. Svartberg J., Agledahl I., Figenschau Y. et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impot Res* 2008;20(4):378–87.
55. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7(10):3495–503.
56. Svartberg J., Aasebø U., Hjalmsen A. et al. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004;98(9):906–13.
57. Hoyos C.M., Yee B.J., Phillips C.L. et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):531–41.
58. Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G. High Estrogen in men after injectable testosterone therapy: the low T experience. *Am J Mens Health* 2014. pii: 1557988314539000.
59. www.fda.gov.
60. Vigen R., O'Donnell O., Baron A. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310(17):1829–36.
61. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K. et al. Increased risks of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS ONE* 2014; 9(1):e85805.
62. Xu L., Freeman G., Cowling B. et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *BMC Med* 2013;11:108.
63. Morgentaler A., Traish A., Kacker R. Deaths and cardiovascular events in men receiving testosterone. *JAMA* 2014;311(9):961–2.
64. Morales A. Testosterone deficiency syndrome and cardiovascular health: Looking carefully at the evidence. *Can Urol Assoc J* 2014;8(1–2):34–5.
65. Morgentaler A. Testosterone, cardiovascular risk and hormonophobia. *J Sex Med* 2014;11(6):1362–6.
66. Page S.T. Testosterone, cardiovascular disease, and mortality in men: living in the dark. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(8):609–11.
67. Seftel A.D., Morgentaler A. Does testosterone increase the risk of a cardiovascular event? *J Urol* 2014. pii: S0022-5347(14)03349-7.
68. Morgentaler A., Lunenfeld B. Testosterone and cardiovascular risk: world's experts take

- unprecedented action to correct misinformation. *Aging Male* 2014;17(2):63–5.
69. Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L. et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol Biol Med Sci* 2005;60(11):1451–7.
70. Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):29–39.
71. Gruenewald D.A., Matsumoto A.M. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *Am Geriatr Soc* 2003;51(1):101–5.
72. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male* 2013;16(4):143–58.
73. Fernández-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2560–75.
74. Dobs A.S., Meikle A.W., Arver S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3469–78.
75. Jones T.H., Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009;207(2):318–27.
76. Chrysant S.G. Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15(5):475–83.
77. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):9–18.
78. Ramasamy R., Kovac J.R., Scovell J.M. et al. Words of wisdom. Re: In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *Eur Urol* 2014; 65(4):844–5.
79. Ajayi A.A., Mathur R., Halushka P.V. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation* 1995; 91(11):2742–7.
80. Kunnas T., Solakivi T., Huuskonen K. et al. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality in the TAMRISK study, a 28-year follow-up. *Prev Med* 2009;49(1):45–7.
81. Sorlie P.D., Garcia-Palmieri M.R., Costas R. Jr. et al. Hematocrit and risk of coronary heart disease: The Puerto Rico Health Program. *Am Heart J* 1981;101(4):456–61.
82. Залманов А.С. Тайная мудрость человеческого организма. М., 1963.
83. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М., 2011.