

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк, В. О. Смирнова

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее изучаемых проблем современной медицины. Представляя собой совокупность гормональных, метаболических и клинических нарушений, МС является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы [6, 48].

Однако проблема метаболического синдрома не может рассматриваться в отрыве от «общесоматического пациента». Индивидуализированный подход, являющийся на настоящий момент наиболее актуальной стратегией терапии, обуславливает необходимость учитывать особенности этиопатогенеза и эффективности различных подходов к лечению у конкретных групп пациентов.

В связи с этим большое практическое значение имеет изучение МС у мужчин. Это связано с высокой распространенностью МС в мужской популяции (примерно 15 % мужчин старше 40 лет), а также доминирующей ролью МС среди причин мужской смертности.

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают связь между уровнем тестостерона, ожирением и метаболическим синдромом. Низкий уровень общего тестостерона способствует развитию висцерального ожирения. Кроме того, низкий общий и свободный тестостерон и уровень ГСПГ связаны с повышенным риском развития метаболического синдрома независимо от возраста и степени ожирения [14, 53, 21]. Снижение сывороточного уровня Т у пожилых мужчин с раком простаты при андрогендепривационной терапии приводит к увеличению массы тела [32]. С другой стороны, высокий индекс массы тела, абдоминальное ожирение и метаболический синдром являются причинами снижения уровня общего и в меньшей степени свободного тестостерона и уровня ГСПГ [14, 50, 53, 21]. Ожирение подавляет синтез ГСПГ, в результате приводя к изменению соотношения фракций тестостерона.

Низкий уровень общего тестостерона или ГСПГ связаны с развитием сахарного

диабета (СД) 2-го типа независимо от возраста, расы, степени ожирения и факторов риска развития сахарного диабета [25, 26]. В продолжительных эпидемиологических исследованиях показано, что низкий уровень общего и свободного тестостерона и уровня ГСПГ были независимыми прогностическими факторами риска развития диабета 2-го типа [26, 49]. В этих исследованиях уровень ГСПГ был сильнее связан с риском развития СД 2-го типа, чем уровень общего или свободного тестостерона.

Распространенность низкого уровня свободного тестостерона выше у мужчин с диабетом по сравнению с мужчинами без диабета [26]. Однако недавние исследования показали, что уровень свободного тестостерона не определяет развитие диабета 2-го типа [67]. Низкий ГСПГ оказался сильным независимым фактором риска развития диабета 2-го типа [31, 51]. Наконец, в проспективных исследованиях у пожилых пациентов с раком простаты, у которых была произведена андрогенная депривация с помощью двусторонней орхидэктомии либо путем применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, было показано повышение риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Ряд эпидемиологических исследований подтверждают связь ожирения [17, 52], метаболического синдрома [47, 18], СД 2-го типа [54] и низкого уровня тестостерона [18] с сексуальной дисфункцией, в том числе с эректильной дисфункцией (ЭД) [68]. Эти исследования подчеркивают комплекс часто разнонаправленных отношений между ожирением, метаболическим статусом, низким уровнем тестостерона и ЭД у мужчин [55].

Среди мужчин с МС и андрогенным дефицитом достоверно выше частота выявления ЭД [16, 22]. При анализе данных, полученных в исследовании MMAS, эректильная дисфункция развивалась параллельно возникновению и развитию компонентов метаболического синдрома. В исследованиях Massachusetts Male Aging Study и Cologne

Male Survey, была продемонстрирована отчетливая связь факторов кардиоваскулярного риска и ЭД.

Эректильная дисфункция определяется как неспособность мужчины достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности. Учитывая крайне высокую распространенность ЭД в России – в среднем около 90 % [9], ее диагностика и лечение представляются крайне важной проблемой. Причем давно известно, что среди всех органических причин ЭД 70 % составляют диабет и сосудистые нарушения [56]. Это подтверждает тесную патогенетическую взаимосвязь ЭД, МС и эндотелиальной функции.

Патогенетические механизмы взаимосвязи ожирения, МС, андрогенного дефицита, эректильной и эндотелиальной дисфункции можно описать следующим образом.

Наличие ожирения приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов (интерлейкин IL-6, IL-1 β , ингибитор активатора плазминогена-1, фактор некроза опухолей TNF- α , ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста, сывороточный амилоид А), свободных жирных кислот и эстрогенов в жировой ткани. Это способствует развитию метаболического синдрома и диабета 2-го типа, а также андрогенного дефицита [65] посредством множества взаимосвязанных механизмов.

Эти же факторы способствуют развитию системного и периферического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции [40]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, является основным патогенетическим механизмом возникновения органической ЭД. Если ранее развитие ЭД считали следствием автономной нейропатии или облитерирующих сосудистых заболеваний, то на сегодняшний день ясно, что эндотелиальная дисфункция является наиболее ранней и значимой причиной развития ЭД [65].

Таким образом, тесная взаимосвязь всех описанных состояний обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии у данных пациентов, направленной на все возможные звенья патогенеза МС, ЭД и андрогенного дефицита.

Кроме того, метаболическое влияние недостатка тестостерона определяется его участием не только в функционировании органов мужской половой системы, но и в поддержании

мышечной и костной массы, а также в метаболизме углеводов и липидов [69].

Классическое Фрамингемское исследование показало тесную взаимосвязь инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, ожирения, гипертриглицеридемии и низкого содержания холестерина ЛПВП с процессами атерогенеза. Среди лиц с метаболическим синдромом установлен в 3 раза более высокий риск развития ишемической болезни сердца и инсульта, а также достоверное (на 10 %) повышение риска сердечно-сосудистой смертности.

Сочетание мощных факторов риска, характерных для метаболического синдрома, вокруг тканевой инсулинорезистентности создает порочный круг, который увеличивает интегральный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отличительной особенностью метаболического синдрома является то, что при его наличии уровень суммарного коронарного риска значительно выше по сравнению с любыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом.

В свою очередь, накоплены данные о взаимосвязи концентрации эндогенного тестостерона и общей и сердечно-сосудистой летальности среди людей среднего возраста и пожилых мужчин.

В исследовании EPIC – Norfolk убедительно продемонстрировано влияние концентрации сывороточного тестостерона на уровень смертности. Средние уровни тестостерона оказались ниже у мужчин, которые умерли от любых причин по сравнению с контрольной группой. Увеличение уровня тестостерона на 6 нмоль/л приводило к уменьшению риска смертности на 14 %, и эта тенденция сохранялась для сердечно-сосудистой смертности. Показано, что более высокие уровни тестостерона были связаны с более благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска [45].

Общие принципы лечения метаболического синдрома

1. Основной целью лечения пациента с метаболическим синдромом является снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа.

2. Метаболический синдром является обратимым состоянием.

3. Пациентам с метаболическим синдромом требуется комплексное лечебное воздействие, целью которого является уменьшение

выраженности инсулинорезистентности как основы патогенеза синдрома, а также коррекция отдельных компонентов при наличии показаний.

Основой терапии МС является модификация образа жизни. В проведенных крупномасштабных исследованиях представлены обширные доказательства того, что регулярная физическая активность и высокий уровень общей тренированности ассоциированы с низким уровнем риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди людей, у которых отсутствует клиническая симптоматика. Исследования последнего времени выявили выраженное (более чем на 50 %) уменьшение степени относительного риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, в группе людей с высоким уровнем тренированности или физической активности. Более того, увеличение расхода энергии за счет физической активности на 1000 ккал в неделю ассоциировано с уменьшением смертности на 20 %!

При этом увеличение физической активности как метод воздействия при правильном подборе интенсивности и вида нагрузки практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов. Этот момент особенно важно учитывать в тех случаях, когда применение диетологических мероприятий противопоказано или нежелательно, например, в некоторых случаях неалкогольного стеатогепатита. Показано, что регулярные физические нагрузки ведут к уменьшению инсулинорезистентности, даже если не сопровождаются снижением индекса массы тела, за счет увеличения утилизации глюкозы в мышечной ткани.

Особенно улучшают чувствительность тканей к инсулину аэробные нагрузки. В то же время предполагается, что увеличение мышечной массы также способствует улучшению чувствительности к инсулину.

Наиболее безопасным, доступным и эффективным способом повысить физическую активность является ходьба, причем важен не темп ее, а пройденное расстояние. Рекомендуется 3–5 раз в неделю совершать пешие прогулки в темпе, позволяющим достичь частоты сердечных сокращений до 60–70 % от максимально допустимой для данной возрастной группы.

Диетотерапия является одним из важнейших звеньев профилактики и лечения

метаболического синдрома. При этом лечение должно быть направлено не только на оптимальную компенсацию имеющихся метаболических нарушений, но и в первую очередь на снижение инсулинорезистентности.

Не подвергается сомнению тот факт, что снижение массы тела у больных с инсулинорезистентностью и ожирением приводит к улучшению толерантности к глюкозе, снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Причем в большей степени подобным влиянием обладает не потеря массы тела, а снижение калоража диеты, хотя тонкие механизмы повышения чувствительности тканей к инсулину при снижении калорийности рациона пока мало изучены. При этом известно, что резкое уменьшение массы тела является крайне нежелательным. Длительное использование низкокалорийных диет (менее 1200 ккал/сут.) не имеет существенного преимущества в отношении снижения массы тела перед рационами с умеренным снижением калорийности (1500–1700 ккал/сут.). Более того, показано, что при значительном снижении калоража (менее 300 ккал) наблюдается увеличение инсулинорезистентности.

Диеты, применяемые у больных метаболическим синдромом с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, основаны на общих принципах диетотерапии.

Поскольку в генезе ожирения существенную роль играют нарушения пищевого поведения, врач должен активно выявлять их признаки и при необходимости мотивировать пациента на работу с психотерапевтом.

Значимость курения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний трудно переоценить. В контексте метаболического синдрома важно, что курение провоцирует эндотелиальную дисфункцию, которая является важнейшим звеном его патогенеза. Многие исследования показали отрицательное влияние курения на чувствительность к инсулину. Курение способствует гиперинсулинемии, а также дислипидемии. Поэтому полный отказ от курения является одним из важнейших факторов немедикаментозного воздействия при метаболическом синдроме.

Медикаментозное лечение метаболического синдрома

Улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений

синдрома способны предотвратить клиническую манифестацию инсулинорезистентности и связанных с ней состояний, а при развившихся клинических проявлениях снизить тяжесть их течения. При отсутствии достаточного эффекта использования немедикаментозных методов, назначаются препараты, способные нормализовать показатели углеводного обмена за счёт влияния на инсулинорезистентность.

В настоящее время препаратом первого выбора в данном случае является метформин, который не только непосредственно воздействует на ИР, но и обладает рядом благоприятных кардиоваскулярных и метаболических эффектов.

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира [27]. Метформин обладает и рядом других метаболических эффектов, включая и влияние на жировой обмен [62]. Лечение препаратом благоприятно сказывается на метаболизме липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием метформина. Он обладает способностью снижать на 10–30 % окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК (на 10–17 %), метформин не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина [27].

В последние годы появилось много интересных данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови и др. [28, 29].

Следует отметить, что, подавляя повышенную адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, липоидоз, метформин влияет на пусковые механизмы развития атеросклеротического поражения [37].

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза [64]. Окислительный стресс, который вызван комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных

причин поддержания ИР. Известно, что метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [71].

Среди разнообразных эффектов метформина, с точки зрения профилактики ССЗ, первостепенное значение имеет влияние на кровоток. Известно, что метформин усиливает капиллярный кровоток в ряде органов, включая скелетные мышцы и жировую ткань [46].

Благотворное влияние метформина может реализовываться также через увеличение образования NO [46]. Результаты исследования показали, что, повышая активацию синтазы NO эндотелия опосредованно через АМФ-зависимую протеинкиназу и белок теплового шока-90, метформин улучшает эндотелиальную функцию.

Помимо этого, учитывая общность патологических механизмов канцерогенеза и МС, у мужчин с МС и андрогенным дефицитом имеются дополнительные факторы риска возникновения и развития ракового перерождения тканей. При назначении метформина активируется АМРК, что приводит к угнетению клеточной пролиферации, синтеза белка и гликолиза и оказывает тормозящий эффект на опухолевый рост. В 2001 г. работа G. Zhou и соавт. подтвердила, что метформин, относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМРК). Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетике и является мишенью гена-супрессора LKB1 [70].

Лечение артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев его патогенеза наряду с гиперинсулинемией. Особенности патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или их отдельных представителей.

Антигипертензивные препараты, применяемые у мужчин с МС, должны отвечать следующим требованиям: 1) оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД со снижением как дневного, так и ночного АД); 2) способствовать регрессу поражения органов-мишеней (в частности, уменьшение

гипертрофии левого желудочка); 3) обладать метаболически положительным или нейтральным действием; 4) кроме того, необходимо учитывать тот факт, что до 40 % нелеченых пациентов и до 60 % пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [33]. Препараты, применяемые у мужчин с АГ и МС, должны дополнительно корректировать ЭД и уровень тестостерона.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов препаратами первой линии коррекции АГ у лиц с МС, СД и ЭД являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА II), а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками [10].

Однако наличие при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) ставит вопрос о необходимости применения β -адреноблокаторов (БАБ) у данной категории пациентов [1]. АГ как компонент МС имеет специфические особенности. Они обусловлены влиянием гиперинсулинемии: нарушением транспорта ионов, активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленным синтезом свободных жирных кислот и дисфункцией эндотелия.

Известно, что неселективные БАБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный [42] и липидный [43] обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии БАБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела [59]. Кроме того, многие селективные β_1 -адреноблокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. При блокаде β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

Появление высокоселективного БАБ III поколения небиволола значительно расширило границы применения БАБ за счет благоприятных метаболических и сосудистых эффектов. Небиволол отличается от других БАБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с β -блокирующей активностью препарата, а является результатом высвобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора (EDRF). Механизм данного

эффекта связан с тем, что небиволол, соединяясь с L-аргинином, способствует высвобождению NO эндотелием сосудов, с последующей физиологической вазодилатацией [30]. Эта же особенность небиволола позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения больных МС.

В целом, лечение артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома производится по общим принципам терапии артериальной гипертензии. Течение артериальной гипертензии в этой категории больных отличается большой «рефрактерностью» к антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней. Назначением монотерапии редко позволяет достичь желаемого результата. Поэтому в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с комбинации препаратов, тем более что среди пациентов с метаболическим синдромом практически все относятся к группе высокого и очень высокого риска. Не следует забывать, что часто «рефрактерность» артериального давления у больных метаболическим синдромом связана с синдромом obstructive апноэ сна.

Лечение дислипотеинемий

Дислипотеинемия – один из основных факторов раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинрезистентности вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с метаболическим синдромом необходимо подходить индивидуально с учетом не только содержания общего холестерина, его фракций и триглицеридов, но и наличия или отсутствия ишемической болезни сердца или других основных ее факторов риска. При риске более 5 % по системе SCORE рекомендовано интенсивное вмешательство с назначением гиполипидемических лекарственных средств для достижения строгих целевых уровней показателей липидного спектра, которые у больных метаболическим синдромом в связи с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний соответствуют рекомендованным при установленной ишемической болезни сердца.

Препаратами выбора для лечения дислипотеинемий при метаболическом синдроме являются статины; на липидный профиль благоприятно влияют и фибраты, способные

снижать содержание *триглицеридов* и повышать *ЛПВП*.

Заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона

Результаты последних исследований позволяют считать андрогенный дефицит одним из значимых компонентов МС, а заместительную терапию тестостероном – одним из важнейших компонентов комплексной терапии этого заболевания у мужчин [12].

Компенсация андрогенного дефицита сопровождается уменьшением выраженности ключевого компонента МС – абдоминального ожирения, что доказано снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при МС [3].

Назначение тестостерона у мужчин с гипогонадизмом улучшает чувствительность к инсулину [57]. Кроме того, тестостерон снижает уровень инсулина и резистентность к инсулину у мужчин с ожирением. Исследование, проведенное среди мужчин с гипогонадизмом и СД 2-го типа показало, что заместительная терапия тестостероном также улучшает контроль гликемии [20].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о месте заместительной терапии в алгоритме терапии МС у мужчин. Ожирение наряду с другими компонентами МС может возникать на фоне низкого уровня тестостерона. Возможен и обратный эффект – возникновение дефицита тестостерона на фоне развившегося ранее алиментарного ожирения. И если в первом случае назначение заместительной терапии дефицита андрогенов не вызывает сомнений, то во втором случае необходимость компенсации ее часто становится предметом дискуссий.

Неоднозначны данные о продолжительности заместительной андрогенотерапии и ее совместимости с традиционными методами лечения МС, хотя результаты исследований показывают позитивное влияние терапии тестостероном на все компоненты данного заболевания [2, 4, 12].

После установления диагноза андрогенного дефицита рекомендуется проведение заместительной терапии препаратами тестостерона с учетом абсолютных и относительных противопоказаний (см. табл.).

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Рак предстательной железы или подозрение на него Рак молочной железы или подозрение на него Желание иметь детей Криминальное сексуальное поведение Полицитемия неустановленной этиологии Некорригируемый синдром ночного апноэ Выраженные проявления обструкции нижних мочевых путей Тяжелая сердечная недостаточность	Гиперплазия предстательной железы Легкая степень полицитемии Акне Участие в спортивных соревнованиях Заболевание печени неустановленной этиологии Заболевание почек неустановленной этиологии Синдром апноэ во сне, по поводу которого проводится терапия Незначительно выраженные симптомы обструкции нижних мочевых путей Гинекомастия неустановленной этиологии

Заместительная терапия препаратами тестостерона позволяет обеспечить реализацию всех физиологических функций данного гормона и его метаболитов.

При выборе предпочтительной формы введения препаратов тестостерона необходимо помнить, что одна из важных задач терапии – обеспечение физиологического уровня тестостерона в организме и поддержание постоянной концентрации гормона (без существенных колебаний). В этом отношении очень хорошие

показатели демонстрирует препарат Небидо (тестостерона ундеcanoат). Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительным интервалом между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 недель) удобен для пациента.

В отличие от препаратов тестостерона предыдущих поколений, Небидо обеспечивает физиологическую концентрацию гормона, что позволяет избежать нежелательных пиков и спадов.

При определении длительности терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом необходимо учитывать, что процесс восстановления занимает длительное время. Эффект от заместительной терапии препаратами тестостерона развивается не ранее 3-го месяца от начала лечения, а положительное воздействие тестостерона на минеральную плотность костной ткани следует оценивать не ранее, чем через 1,5–2 года после начала терапии [23, 19, 60].

При проведении терапии следует руководствоваться рекомендациями ISSAM/ISA/EAU по ведению пациентов с поздним гипогонадизмом [19].

По существующим на сегодняшний день рекомендациям в связи с неоднозначностью данных о сердечно-сосудистой безопасности терапии препаратами тестостерона [34, 39, 66] он должен назначаться только при наличии четких показаний, назначение ЗГТ пациентам с высоким кардиоваскулярным риском не рекомендовано, назначение ЗГТ пациентам с предшествующими кардиоваскулярными событиями за последние 6 месяцев противопоказано.

Известно также, что терапия тестостероном сопровождается стимуляцией красного кровяного ростка посредством стимуляции синтеза эритропоэтина в почках, а также воздействия на чувствительные к андрогенам рецепторы к эритропоэтину в красном ростке костного мозга [5]. Повышение показателей гемоцитогаммы связано с гиперстимуляцией эритропоэза во время вызываемых в первые недели после введения препарата «пиков» концентрации. В связи с этим применение тестостерона ундеcanoата, обеспечивающего практически беспиковые концентрации тестостерона, представляется особенно предпочтительным. Систематический контроль параметров красной крови с целью своевременной коррекции интервала между инъекциями позволяет максимально снизить риск воздействия терапии на кроветворение.

Несмотря на то, что на сегодняшний день получены убедительные данные об отсутствии связи между терапией тестостероном и возникновением ДГПЖ или рака простаты [63], вопрос безопасности андрогенотерапии в аспекте влияния на состояние предстательной железы все еще является

предметом дискуссий для многих клиницистов. В настоящее время как в России, так и за рубежом многие исследователи продемонстрировали результаты более чем 10-летнего опыта назначения андрогенной заместительной терапии (АЗТ) у мужчин различных возрастных категорий, при этом было убедительно продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния на простату.

Лечение эректильной дисфункции

В арсенале практического врача на сегодняшний день есть все необходимое для терапии ЭД [8]. Предпочтение в терапии отдается медикаментозным методам лечения, среди которых наиболее эффективным является прием ингибиторов фосфодиэстеразы (иФДЭ) 5-го типа. На сегодняшний день существует 4 представителя данной группы – *силденафил*, *тадалафил*, *варденафил* и *уденафил*, каждый из которых обладает преимуществами и недостатками, определяющими выбор препарата у каждого пациента индивидуально.

Однако существующая концепция использования иФДЭ-5 «по требованию» фактически делит всю мужскую популяцию на две когорты – здоровые и страдающие ЭД, опуская пограничные, переходные, возрастозависимые и прочие состояния. Новый подход – ежедневное назначение малых доз иФДЭ-5 основан на следующих положениях.

Прием иФДЭ-5 призван не только обеспечить реализацию конкретного сексуального эпизода, но также нормализовать копулятивную активность в целом, ликвидировать последствия «детренированности» половой системы.

Устраняются элементы тревоги и напряжения, сопровождающие ожидание сексуального контакта. Уверенность в успешном коитусе дает возможность сосредоточиться на ощущениях, получить максимальное удовлетворение от половой близости. Регулярная сексуальная активность оказывает положительное влияние на все системы и органы, ведет к улучшению отношений с партнершей [11].

Высокая эффективность иФДЭ-5, препаратов первой линии в терапии ЭД, побудила многих исследователей оценить роль данных лекарственных средств в регуляции эндотелиальной функции.

Как известно, механизм действия иФДЭ-5 связан с ограничением распада циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что способствует расслаблению гладкомышечной ткани кавернозных тел полового члена и развитию эрекции [35]. Учитывая то, что синтез цГМФ осуществляется в результате воздействия NO, выделяемого эндотелиальными клетками и нехолинергическими неадренергическими нервными окончаниями [61], применение иФДЭ-5 может усилить эффект NO.

К настоящему времени влияние иФДЭ-5 на системную эндотелиальную функцию, которую оценивали с помощью метода оценки посткомпрессионных изменений диаметра плечевой и кавернозных артерий, исследовано в нескольких работах, результаты которых

противоречивы. Повышенный интерес к данному вопросу связан с тем, что эндотелиальная дисфункция носит функционально обратимый характер и предполагаемые возможности ее коррекции достаточно широки.

Российское исследование влияния постоянного режима приема иФДЭ-5, проведенное на кафедре урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава в Москве [7], показало, что длительный прием иФДЭ-5 приводит к полному восстановлению как эректильной, так и эндотелиальной функций, особенно у больных легкой ЭД. При этом желаемый эффект наступает в относительно ранних периодах лечения (в среднем через 3 месяца) и сохраняется некоторое время после отмены препарата (рис. 1).

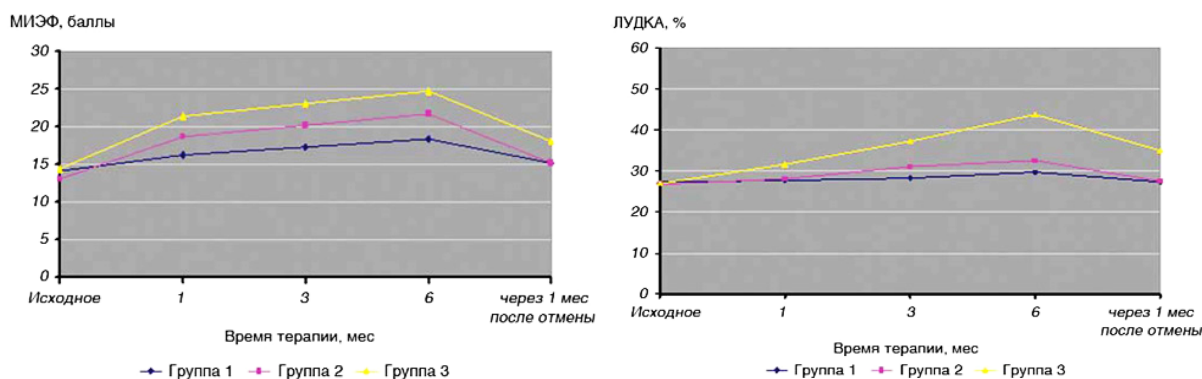


Рис. 1. Результаты исследования пациентов, принимавших иФДЭ-5:

- 1 группа – 24 чел. [(61,3 ± 1,1) г], принимали варденафил по требованию 10 мг не менее 4 табл. в месяц;
 2 группа – 26 чел. [(58,3 ± 3,7) г], принимали варденафил по требованию 20 мг не менее 4 табл. в месяц;
 3 группа – 24 чел. [(52,5 ± 2,3) г], принимали варденафил регулярно в дозе 10 мг через 1 день

Таким образом, постоянный прием иФДЭ-5 имеет целый ряд преимуществ перед их применением «по требованию», улучшение функционального состояния эндотелия может сопровождаться снижением числа ССЗ. Кроме того, доказано, что длительный постоянный прием иФДЭ-5 снижает смертность у пациентов с ЭД в сочетании с СД и ССЗ [36].

При неэффективности монотерапии тестостероном и иФДЭ-5 используется комбинированная терапия данными препаратами. Заместительная терапия тестостероном улучшает эрекцию у мужчин, которые не ответили удовлетворительно на монотерапию иФДЭ-5 [58]. Под воздействием препаратов тестостерона происходит восстановление чувствительности к иФДЭ-5 у резистентных пациентов

[19, 41, 51]. Это важно, так как от 30 до 35 % пациентов с эректильной дисфункцией не реагируют на лечение иФДЭ-5 отчасти из-за низкого уровня тестостерона крови [23, 38].

Таким образом, комбинированная терапия является безопасной и эффективной в терапии ЭД у мужчин с МС. Наиболее часто она назначается при уровне тестостерона в сыворотке < 300 нг/дл (10,4 нмоль/л). Однако добавление тестостерона в течение короткого времени в случае пониженного уровня тестостерона (от 10,4 до 12 нмоль/л), может быть полезно у мужчин, которые не ответили на монотерапию иФДЭ-5 и у которых терапия тестостероном не противопоказана. Причем чем ниже исходный уровень тестостерона, тем больше вероятность, что комбинированная

терапия будет иметь преимущество по сравнению с монотерапией [13].

Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом

Выбор тактики ведения должен быть индивидуальным в зависимости от конкретных проявлений метаболического синдрома у пациента. У больных с артериальной гипертензией необходимо прежде всего оценить

степень сердечно-сосудистого риска, которая и будет определять тактику и стратегию ведения больного, объем проводимой терапии.

При наличии низкого или умеренного риска сердечно-сосудистых заболеваний, что встречается в практике при метаболическом синдроме достаточно редко, тактика лечения выглядит таким образом, как показано на рисунке 2.

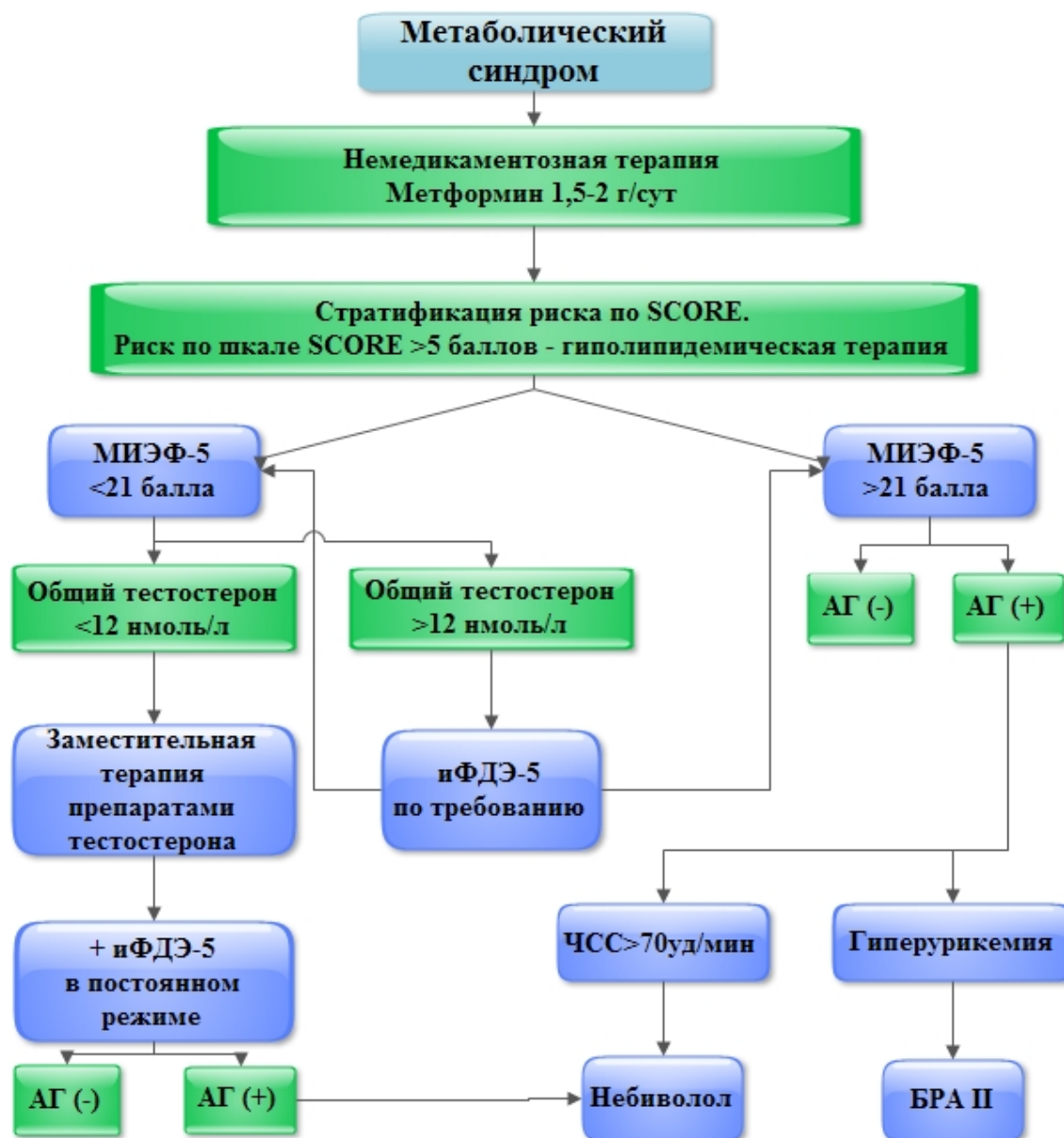


Рис. 2. Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А. Л., Лоран О. Б., Тополянский А. В. и др. // Кардиология. – 2002. – № 42 (9). – С. 39–42.
2. Верткин А. Л., Тополянский А. В. // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 10. – С. 708–710.

3. Гинзбург, М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М. Гинзбург. – М.: Медпрактика, 2002. – 128 с.
4. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина. – 2006. – Т. 236.
5. Калинин С. Ю., Лепетухин А. Е., Кварацхелия М. В. и др. // Мужское Здоровье: матер. IV Всерос. конгресса. – М., 2008. – С. 35.
6. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Профилактическая медицина. – 2010. – № 5. – С 27–32.
7. Мазо Е. Б. и др. Влияние длительного приема варденафила на эректильную и эндотелиальную функцию у больных с артериогенной эректильной дисфункцией.
8. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете / Под ред. М. И. Коган. – М., 2005. – 224 с.
9. Пушкарь Д. Ю. и др. // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 3.
10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). – 2010.
11. Сегал, А. С. Заболевания половой системы у мужчин / А. С. Сегал. – М.: Икар, 2010. – 324 с.
12. Тишова Ю. А., Мсхалая Г. Ж., Калинин С. Ю. // Сахарный диабет. – 2010.
13. Alhathal N., Elshal A. M., Carrier S. // Canadian Urological Association Journal. – 2012. – Vol. 6. – № 4. – P. 269.
14. Allan C. A., McLachlan R. I. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. – 2010. – Vol. 17. – P. 224–232.
15. Aversa A., Isidori A. M., De Martino M. U., et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53. – P. 517–522.
16. Aytac I. A., McKinlay J. B., Krane R. J. // BJU International. – 1999. – Vol. 84. – P. 50–56.
17. Bajos N., Wellings K., Laborde C., et al. // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 2573.
18. Bal K., Oder M., Sahin A. S., et al. // Urology. – 2007. – Vol. 69. – P. 356–360.
19. Bhasin S., Cunningham G. R., Hayes F. J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (6). – P. 2536–2559.
20. Boyanov M. A., Boneva Z., Christov V. G. // Aging. Male. – 2003. – Vol. 6, № 1. – P. 1–7.
21. Brand J. S., van der Tweel I., Grobbee D. E., et al. // Int. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 40. – P. 189–207.
22. Braun M., et al. // International journal of impotence research. – 2000. – Vol. 12. – № 6. – P. 305–311.
23. Buvat J., Maggi M., Gooren L., et al. // J. Sex. Med. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 1627–1656.
24. Buvat J., Montorsi F., Maggi M., et al. // J. Sex. Med. – 2011. – Vol. 8. – P. 284–293.
25. Colangelo L. A., Ouyang P., Liu K., et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1049–1051.
26. Corona G., Monami M., Rastrelli G., et al. // Int. J. Androl. – 24 October. – 2010.
27. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. // Angiology. – 2004. – Vol. 55 (6). – P. 3145–3152.
28. Davis B. J., Xie Z., Viollet B., et al. // Diabetes. – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 496–500.
29. De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29 (5). – P. 1083–1090.
30. De Boer R. A., Voorsl A. A., van Veldhuisen D. J. // Exp. Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 8 (10). – P. 1539–1550.
31. Ding E. L., Song Y., Manson J. E., et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1152–1163.
32. Faris J. E., Smith M. R. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. – 2010. – Vol. 17. – P. 240–246.
33. Ferrario C. M., Levy P. // J. Clin. Hypertens. Greenwich. – 2002. – Vol. 4 (6). – P. 424–432.
34. Finkle W. D., Greenland S., Ridgeway G. K., et al. // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 85805.
35. Francis S. H., Corbin J. D. // Cur. Urol. Rep. – 2003. – Vol. 4. – P. 457–465.
36. Gazzaruso C. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51. – № 21. – P. 2040–2044.
37. Grand P. J. // Diabetes. Metab. – 2003. – Vol. 29. – P. 45–52.
38. Greco E. A., Spera G., Aversa A. // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 50. – P. 940–947.
39. Griebing T. L. // Journal of Urology. – 2013. – Vol. 190. – № 5. – P. 1840–1841.
40. Guzik T. J., Mangalot D., Korbut R. // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57. – P. 505–528.
41. Isidori A. M., Giannetta E., Gianfrilli D., et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2005. – Vol. 63. – P. 381–394.
42. Kaplan N. M. // Hypertension. – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 116–118.
43. Kasiske B., Ma J. Z., Kalil R. S. N., et al. // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 133–141.

44. Keating N. L., O'Malley A. J., Freedland S. J., et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2010. – Vol. 102. – P. 39–46.
45. Khaw K. T., et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – № 23. – P. 2694–2701.
46. Kim Y. W., Park S. Y., Kim J. Y., et al. // J. Androl. – 2007. – Vol. 26 (3). – P. 34–38.
47. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A. B., et al. // J. Urol. – 2006. – Vol. 176. – P. 222–226.
48. Laaksonen D. E., Lakka H. M. et al. // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156. – P. 1070–1077.
49. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K., et al. // Diabetes. Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1036–1041.
50. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 712–719.
51. Lakshman K. M., Bhasin S., Araujo A. B. // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2010. – Vol. 65. – P. 503–509.
52. Larsen S. H., Wagner G., Heitmann B. L. // Int. J. Obes. (Lond). – 2007. – Vol. 31. – P. 1189–1198.
53. MacDonald A. A., Herbison G. P., Showell M., et al. // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16. – P. 293–311.
54. Malavige L. S., Levy J. C. // J. Sex. Med. – 2009. – Vol. 6. – P. 1232–1247.
55. Mulligan T., Frick M. F., Zuraw Q. C., et al. // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60 (7). – P. 762–769.
56. Napa Valley Urology Associates Summary Review, 2013.
57. Pitteloud N., Mootha V. K., Mootha V. K. // Diabetes. Care. – 2005. – Vol. 28, № 7. – P. 1636–1642.
58. Rochira V., Balestrieri A., Madeo B., et al. // J. Androl. – 2006. – Vol. 27. – P. 165–175.
59. Rossner S., Taylor C. L., Byington R. P., et al. // BMJ. – 1990. – Vol. 300. – P. 902–903.
60. Saad F., Aversa A., Isidori A. M., et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 165 (5). – P. 675–685.
61. Saenz de Tejada I., Angulo J., Celtek S., et al. // J. Sex. Med. – 2004. – Vol. 1. – P. 254–265.
62. Scarpello J. H. B. // Diabetes. Metab. – 2003. – Vol. 29. – P. 36–43.
63. Shabsigh R., Crawford E. D., Nehra A., et al. // Int. J. Impot. Res. – 2009. – Vol. 21 (1). – P. 9–23.
64. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). – NIH Publication. – 2001. – № 5(01–3670).
65. Traish A. M., Feeley R. J., Guay A. // FEBS J. – 2009. – Vol. 276. – P. 5755–5767.
66. Vigen R., O'Donnell, Baron A. E., et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1829–1835.
67. Vikan T., Schirmer H., Njølstad I., et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162. – P. 747–754.
68. Wu F. C., Tajar A., Beynon J. M., et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 123–135.
69. Yassin A. A., Saad F., Gooren I. J. // Andrologia. – 2008. – Vol. 40. – P. 259–264.
70. Zhou G., Myers R., et al // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108 (8). – P. 1167–1174.
71. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. // Diabetic. medicine. – 2003. – Vol. 20 (9). – P. 693–702.