

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У МУЖЧИН С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее изучаемых проблем современной медицины, представляя собой совокупность гормональных, метаболических и клинических нарушений. Сегодня МС рассматривается как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы [6, 41].

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, тестостерон, эректильная дисфункция, метформин

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 [4, 9, 11, 13].

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают связь между уровнем тестостерона, ожирением и МС. Показано, что низкий уровень общего тестостерона способствует развитию висцерального ожирения, а низкий общий, свободный тестостерон и уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), связаны также с повышенным риском развития МС независимо от возраста и степени ожирения [16, 22, 46]. С другой стороны, высокий индекс массы тела, абдоминальное ожирение и МС являются причинами снижения уровня общего и в меньшей степени свободного тестостерона и уровня ГСПГ [16, 22, 43, 46]. Ожирение подавляет синтез ГСПГ, в результате приводя к изменению соотношения фракций тестостерона.

Помимо связи между андрогенным статусом и МС, у мужчин выявлено, что низкий уровень общего тестостерона или ГСПГ связаны с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) независимо от возраста, расы, степени ожирения и факторов риска развития сахарного диабета [26, 27]. В продолжи-

тельных эпидемиологических исследованиях показано, что низкий уровень общего и свободного тестостерона и уровня ГСПГ были независимыми прогностическими факторами риска развития диабета 2-го типа [27, 42]. В этих исследованиях уровень ГСПГ был сильнее связан с риском развития СД2, чем уровень общего или свободного тестостерона.

Одной из гендерных особенностей МС является тот факт, что, по данным ряда эпидемиологических исследований, выявлена связь низкого уровня тестостерона с сексуальной дисфункцией, в т. ч. с эректильной дисфункцией (ЭД) [18, 19, 40, 44, 47].

При анализе данных, полученных в исследовании Massachusetts Male Aging Study, было показано, что эректильная дисфункция развивалась параллельно возникновению и развитию компонентов МС [59], а в исследованиях Cologne Male Survey и ONTARGET была продемонстрирована ее отчетливая связь с кардиоваскулярным риском [21, 23].

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 6 (IL-6), IL-1 β , ингибитор акти-

ватора плазминогена-1, фактор некроза опухолей α (TNF α), ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста, сывороточный амилоид А), свободных жирных кислот и эстрогенов в жировой ткани. Это способствует развитию МС и СД2, а также андрогенного дефицита [60] посредством множества взаимосвязанных механизмов (рис. 1).

Эти же факторы способствуют развитию системного и периферического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции [36]. Потенциальный механизм влияния висцерального ожирения на эндотелий заключается в высвобождении свободных жирных кислот, которые активируют синтез TNF α , который в дальнейшем активирует липолиз и повышает синтез ИЛ-6 и протеин-1 хемоаттрактанта макрофагов. Увеличение выработки TNF α также усиливает экспрессию молекул адгезии в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. ИЛ-6 стимулирует печеночный синтез С-реактивного белка, неспецифического маркера сосудистого воспаления. Кроме того, TNF- α через активацию эндотелин-1 опосредованной вазоконстрикции и подавление NO-зависимой вазодилатации способствует вазоконстрикции.

Рисунок 1. Взаимосвязь МС, уровня половых стероидов и инсулинорезистентности



Эндотелиальная дисфункция 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 [60]. Опыты на животных показали влияние тестостерона на структуру и функции нервных клеток, активность синтазы оксида азота, рост и дифференциацию гладкомышечных клеток.

Кроме того, недостаток тестостерона играет важную роль не только в генезе эректильной дисфункции, но и в снижении мышечной и костной массы, а также ухудшении метаболизма углеводов и липидов [63].

В настоящее время препаратом первого выбора при МС 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 [28]. Метформин обладает и рядом других метаболических эффектов, включая и влияние на жировой обмен [55]. Лечение препаратом благоприятно сказывается на метаболизме липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием метформина. Он обладает способностью снижать на 10–30% окисление свободных жирных кислот (СЖК). Снижая концентрацию СЖК, метформин не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина [51, 55].

Среди разнообразных эффектов метформина необходимо отметить, что он усиливает капиллярный кровоток в ряде органов, включая скелетные мышцы и жировую ткань [38, 49].

Благотворное влияние метформина может реализовываться также через увеличение образования NO [39]. Результаты исследования показали, что, повышая активацию синтазы NO эндотелия опосредованно через АМФ-зависимую протеинкиназу

и белок теплового шока-90, метформин улучшает эндотелиальную функцию [29]. Однако очевидно, что терапия метформином не может в полной мере решить проблему андрогенного дефицита при МС.

В этой связи важную и патогенетически обоснованную роль в лечении этой категории пациентов приобретает **заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона**.

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 [1, 3, 12].

Заместительная терапия препаратами тестостерона (табл. 1) проводится с учетом абсолютных и относительных противопоказаний (табл. 2) и позволяет обеспечить реализацию всех физиологических функций данного гормона и его метаболитов. Исключение составляет необходимость одновременной индукции фертильности при вторичном гипогонадизме. В данном случае пациентам

Таблица 1. Препараты тестостерона, зарегистрированные на территории РФ

Лекарственные формы	Торговое название	Дозировка	Преимущества	Недостатки
<i>Парентеральные</i>				
Тестостерона ципионат	Тестацип®, Тестекс	75–100 мг/нед или 150–200 мг каждые 2 нед., в/м	Относительная дешевизна, длительный эффект	Резкие колебания уровня тестостерона, ощущаемые самим пациентом, перепады настроения
Тестостерона энантат	Тестостерон-депо®, Тестэн-100® и Тестэн-25®, Примотестон Депо®			
Смесь эфиров тестостерона	Сустанон 250®, Омнадрен 250®	250 мг каждые 3 нед., в/м	Эффект на второй день после введения	
Тестостерона пропионат	Тестостерона пропионат®	10 мг ежедневно или по 25 мг 2–3 раза в неделю, в/м или п/к	Эффект на второй день после введения	
Тестостерона ундеканонат	Небидо®	1000 мг каждые 10–12 нед., в/м	Длительного действия – 4 инъекции в год	Болезненность в месте инъекции
<i>Пероральные</i>				
Тестостерона ундеканонат	Андрорил®	120–200 мг 2 раза в день, внутрь	Не подвергается печеночному метаболизму	Двукратный прием, эффективен только при минимальных начальных проявлениях
<i>Трансдермальные</i>				
Пластыри с тестостероном	Андродерм®, Тестодерм®	2,5–7,5 мг в день, 10–15 мг в день	Удобство в применении. Хорошая эффективность	Частые аллергические реакции
Тестостерон гель	Андрогель®	25–50 мг в день	Хорошая эффективность, отсутствие кожных реакций. Безболезненность	Возможность контакта геля с партнершей с развитием побочных эффектов

Примечание: в/м – внутримышечно, п/к – подкожно.

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к заместительной терапии препаратами тестостерона

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 Некорректируемый синдром ночного апноэ Выраженные проявления обструкции нижних мочевых путей Тяжелая сердечная недостаточность	Гиперплазия предстательной железы Легкая степень полицитемии Акне Участие в спортивных соревнованиях Заболевания печени неустановленной этиологии Заболевания почек неустановленной этиологии Синдром апноэ во сне, по поводу которого проводится терапия Незначительно выраженные симптомы обструкции нижних мочевых путей Гинекомастия неустановленной этиологии

следует назначать гонадотропины, поскольку экзогенно вводимый тестостерон действует как контрацептивный агент и подавляет секрецию гонадотропинов.

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 тестостерона ундеканат. Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительным интервалом между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 нед.) удобен для пациента. В отличие от препаратов тестостерона предыдущих поколений, тестостерона ундеканат обеспечивает физиологическую концентрацию гормона, что позволяет избежать нежелательных пиков и спадов. В числе преимуществ тестостерона ундеканат можно также отметить следующие: отсутствие гепатотоксического действия, необходимость принимать препарат несколько раз в сутки (в отличие от таблетированных средств), отсутствие местных реакций при применении, ограничения на водные процедуры и риск контактной передачи партнеру (свойственные для препаратов, выпускаемых в форме геля).

В настоящее время четко сформулированы цели и преимущества ЗГТ у мужчин [14, 20, 58].

1. Лечение симптомов и проявлений гипогонадизма

2. Достижение и поддержание эугонадного уровня тестостерона сыворотки

3. Индивидуализация терапии в соответствии с потребностями пациента

Преимущества ЗГТ [14, 20, 58]:

1. Восстановление либидо и эректильной функции

2. Увеличение уровня энергии и улучшение настроения

3. Уменьшение процента жировой ткани и увеличение мышечной массы и силы

4. Стабилизация МПКТ и уменьшение риска прогрессирования остеопороза

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 [20, 24, 53]. В процессе лечения важен мониторинг заместительной терапии препаратами тестостерона.

На *рисунке 2* приведен алгоритм наблюдения за пациентами при заместительной терапии препаратами тестостерона с указанием исследуемых параметров и сроков их определения.

Известно, что терапия тестостероном сопровождается стимуляцией красного кровяного ростка посредством стимуляции синтеза эритропоэтина в почках, а также воздействия на чувствительные к

Рисунок 2. Алгоритм наблюдения за пациентами при заместительной терапии препаратами тестостерона

СИМПТОМЫ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оцениваются через 3–6 мес. от начала терапии, затем ежегодно
ТЕСТОСТЕРОН	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценивают через 3–6 мес. от начала терапии ■ Цель – достижение концентрации в середине референсных значений
ГЕМАТОКРИТ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценивается через 3–6 мес. от начала терапии, затем ежегодно
ОСТЕОПОРОЗ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Измерение МПК через 1–2 года
ПРОСТАТА	<ul style="list-style-type: none"> ■ Для всех мужчин >40 лет обязателен ректальный осмотр, измерение ПСА исходно, через 3, 6 мес., затем в соответствии с локальными рекомендациями
ОСМОТР УРОЛОГА	<ul style="list-style-type: none"> ■ Увеличение ПСА > 1,4 нг/мл за 12-месячный период ■ Скорость прироста ПСА > 0,4 нг/мл/год 6 мес. терапии ■ Отклонения при ректальном осмотре, AUA/IPSS > 19 баллов
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	<ul style="list-style-type: none"> ■ На каждом визите ■ Специфично для различных лекарственных форм

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 ундеканата, обеспечивающего практически беспиковые концентрации тестостерона, представляется наиболее предпочтительным. Систематический контроль параметров эритроцитов 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 ДППЖ или рака простаты [57], 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 у мужчин различных возрастных категорий, при этом было убедительно продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния на простату. Интересным является исследование, показавшее, что концентрация тестостерона и дигидротестостерона в ткани предстательной железы не меняется на протяжении терапии независимо от динамики сывороточных концентраций тестостерона [48].

На кафедре терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ было проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности ЗГТ в дополнение к классической терапии метаболического синдрома у мужчин. Было обследовано 80 пациентов с МС, уровнем общего тестостерона <12 нмоль/л, АГ 1–2 степени, достигших целевых уровней АД. Средний возраст пациентов – 45,2 ± 4,8 лет. Общая продолжительность исследования составила 30 нед. В качестве базовой терапии МС, согласно существующим рекомендациям, использовался метформин в стандартной дозировке в дополнение к немедикаментозной терапии (пациенты получали рекомендации по изменению пищевого поведения и уровня физической активности). Пациенты, которым назначалась ЗГТ, получали тестостерона ундеканат в/м по 1000 мг исходно, через 6 и 18 нед. терапии.

Назначение пациентам комбинированной терапии препаратами тестостерона и метформином позволило потенцировать положительный эффект этих препаратов на антропометрические показатели пациентов. В группе, получавшей сочетанную терапию тестостероном и метформином, было отмечено клинически значимое снижение массы тела на 12,8% (p < 0,05) против 2,1% в группе метформина. ИМТ уменьшился на 10,9% (p < 0,05) и 0,07% соответственно. Более выраженное уменьшение объема талии на 15,5% (p < 0,05) в группе тестостерона ундеканат + Метформин против 1,68% (p < 0,05) в группе монотерапии метформином свидетельствует о том, что компенсация дефицита тестостерона у пациентов с МС и андрогенным дефицитом играет важную роль в коррекции массы висцеральной жировой ткани. Необходимо отме-

туть, что уменьшение объема талии происходило практически у каждого пациента, находящегося на заместительной терапии тестостероном. При анализе данных импедансометрии выявлено статистически значимое снижение процентного соотношения жировой ткани в группе Тестостерона ундеканат + Метформин на 9,5% ($p < 0,05$), в то время как в группе метформина снижение было недостоверным.

На фоне лечения у всех пациентов из группы тестостерона ундеканат + Метформин нормализовались показатели андрогенного спектра, прирост уровня тестостерона на ЗГТ составил 108,2% ($p < 0,05$) для общего тестостерона, 146,4% ($p < 0,05$) для биодоступного тестостерона, 131,6% ($p < 0,05$) для свободного тестостерона. У больных, находящихся на монотерапии метформином, также было зафиксировано увеличение уровня как общего, так и биодоступного тестостерона. Повышение уровня биодоступного тестостерона было статистически более достоверным ($p < 0,05$), что связано с изменением метаболизма андрогенов при уменьшении массы висцеральной жировой ткани на фоне терапии.

По результатам проведенного исследования оказалось, что комбинированная терапия с применением препаратов тестостерона в большей степени, чем традиционная терапия метформином улучшает сосудистую эластичность, что проявилось снижением каротидно-фemorальной СПВ на 21,3% ($p < 0,05$), индекса аугментации и ТИМ на 5,8% ($p < 0,05$) и 4,2% ($p < 0,05$) соответственно. Пациенты на ЗГТ в дополнение к монотерапии метформином имели статистически достоверное улучшение эндотелиальной функции на плечевой артерии (39,7% через 30 нед, $p < 0,05$). Это связано не только с известным воздействием тестостерона на выработку NO, но и с тем, что ЗГТ способна увеличивать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, способствуя репарации поврежденного эндотелия [45].

При оценке влияния терапии на липидный спектр выявлена статистически достоверная и более выраженная по сравнению с группой метформина положительная динамика снижения кон-

центрации общего холестерина (на 11,19%; $p < 0,05$), триглицеридов (на 13,1%; $p < 0,05$) и ЛПНП (на 12,0%; $p < 0,05$) в группе тестостерона ундеканат + Метформин. При исследовании уровня ЛПВП статистически значимые положительные изменения были отмечены только при назначении комбинированной терапии, прирост показателя составил 34,5% ($p < 0,05$). В группе пациентов, находящихся на андрогензаместительной терапии, было выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты на 18,3% ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что одним из способов коррекции гиперурикемии при МС может быть заместительная терапия андрогенами, в результате которой ожидается частичная нормализация уровня мочевой кислоты. При оценке влияния различных режимов терапии на углеводный обмен показано, что отсутствуют достоверные различия между группами по степени влияния на уровень гликемии натощак.

■ Применение метформина с препаратом тестостерона эффективно снижает концентрацию общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП

На фоне ЗГТ у всех пациентов наблюдалось улучшение соматического, сексуального и психоэмоционального состояния согласно оценке данных анкетирования по стандартизированным шкалам (AMS, МИЭФ-5, шкала депрессии, тревоги и астении).

Динамика параметров безопасности андрогензаместительной терапии показала, что у наших пациентов не произошло сдвигов уровня ПСА и показателей гемоцитогаммы за пределы нормальных величин.

Таким образом, нами получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность андрогензаместительной терапии у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

Важной целью при лечении МС у мужчин является **коррекция эректильной дисфункции**. Наряду с ЗГТ для этой цели используют ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5). На сегодняш-

Таблица 3. Фармакокинетика ингибиторов ФДЭ-5

Показатель	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Уденафил
$T_{1/2}$, h	17,5	4,6	3,7	7,3–12,1
T_{max} , h*	2,0 (0,5–12)	0,8 (0,3–2,0)	1 (0,5–2)	0,8–1,2
Относительная активность по отношению к силденафилу	1	1,4–2,6	9,4–68	0,64–1,6
Метаболизм	CYP3A4	CYP3A4 CYP3A5 CYP2C9	CYP3A4 CYP2C9	CYP3A4

ний 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 (табл. 3).

Высокая эффективность ингибиторов ФДЭ-5 побудила многих исследователей оценить роль этих ЛС в коррекции эндотелиальной дисфункции.

Как известно, механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 связан с ограничением распада циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что способствует расслаблению гладкомышечной ткани кавернозных тел полового члена и развитию эрекции [33]. Учитывая то, что синтез цГМФ осуществляется в результате воздействия NO, выделяемого эндотелиальными клетками и нехолинергическими неадренергическими нервными окончаниями [54], применение ингибиторов ФДЭ-5 может усилить эффект NO.

К настоящему времени влияние ингибиторов ФДЭ-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.

Российское исследование влияния постоянного режима приема иФДЭ-5, проведенное на кафедре урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва [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 мес.) и сохраняется некоторое время после отмены препарата. Постоянный прием ингибито-

ров ФДЭ-5 имеет целый ряд преимуществ перед их применением «по требованию».

- Улучшение функционального состояния эндотелия может сопровождаться снижением числа ССЗ.
- Фармакокинетические параметры определяют существенно большее удобство для применения в качестве постоянного лечения ингибитора ФДЭ-5 варденафила.
- Постоянный прием препарата в течение нескольких месяцев позволяет у части больных добиться восстановления эректильной функции, а также улучшает состояние как локальной, так и системной эндотелиальной функции.
- Улучшение сохраняется после окончания лечения.

Кроме того, доказано, что длительный постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5 снижает смертность у пациентов с ЭД в сочетании с СД и ССЗ. Так, в исследовании, проведенном GazzagusoC. et al., было показано, что прием пациентами иФДЭ-5 был ассоциирован с меньшим риском развития СС событий [34].

При неэффективности монотерапии тестостероном или иФДЭ-5 используется комбинированная терапия данными препаратами. Известно, что заместительная терапия тестостероном улучшает эрекцию у мужчин, которые не ответили удовлетворительно на монотерапию иФДЭ-5 [52].

Назначение тестостерона восстанавливает нормальную экспрессию гена ФДЭ-5 при гипогонадотропном гипогонадизме [50, 61, 64]. Данный механизм объясняет восстановление чувствительности к иФДЭ-5 у резистентных пациентов на фоне одновременного назначения препаратов тестостерона [17, 20, 37].

Это важно, т. к. от 30 до 35% пациентов с ЭД не реагируют на лечение иФДЭ-5 отчасти из-за низкого уровня тестостерона крови [25, 35]. 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 (10,4–12 нмоль/л) может быть полезно у мужчин, которые не ответили на монотерапию иФДЭ-5 и у которых терапия тестостероном не противопоказана. При этом чем ниже исходный уровень тестостерона, тем больше вероятность, что комбинированная терапия будет иметь преимущество по сравнению с монотерапией [15].

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МС И ЭД У МУЖЧИН

Необходимо учитывать, что до 40% нелеченых пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [31]. Антигипертензивные препараты, применяемые у мужчин с МС, должны помимо стандартных требований корректировать ЭД и уровень тестостерона.

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

Однако наличие при МС повышенной активности симпатической нервной системы ставит вопрос о необходимости применения у данной категории пациентов β-адреноблокаторов [2].

Нами было проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности гипотензивной терапии АГ у мужчин с МС. В исследование включили 40 больных (средний возраст 43,7 ± 4,9 лет) с МС, уровнем общего тестостерона <12 нмоль/л, артериальной гипертонией I–III степени, у которых не был достигнут целевой уровень АД в течение не менее 3 мес. предшествующей антигипертензивной монотерапии. Общая продолжительность исследования составила 24 нед. Больные были рандомизированы на 2 группы по 20 пациентов и получали терапию небивололом (Бинелол®) в дозе 5/7,5 мг или валсартаном в дозе 80/120 мг. Выбор валсартана как препарата сравнения был предопределен наличием

БИНЕЛОЛ®
 ВСЕ преимущества
 терапии артериальной
 гипертонии у мужчин



- ▶ Эффективный контроль АД более 24 часов в сутки¹
- ▶ Повышение уровня тестостерона²
- ▶ Улучшение углеводного и липидного обмена²
- ▶ Снижение уровня тревожности²
- ▶ Улучшение эректильной функции²

1. Инструкция по применению препарата Бинелол
 2. Журнал Кардиосоматика №2, 2013
 С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, А.А. Ледяева, В.В. Цома, Е.В. Чумачек, «Сравнительный анализ эффективности применения селективного β-блокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертонией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией».

otdavlениya.ru



BELUPO

Регистрационный номер ЛСР-009000/09. Получено 9.11.2009.
 Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия.
 Представительство в России:
 119330, Москва, Ломоносовский просп., 38, кв. 71-82
 Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15
 e-mail: belupo@belupo.ru реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

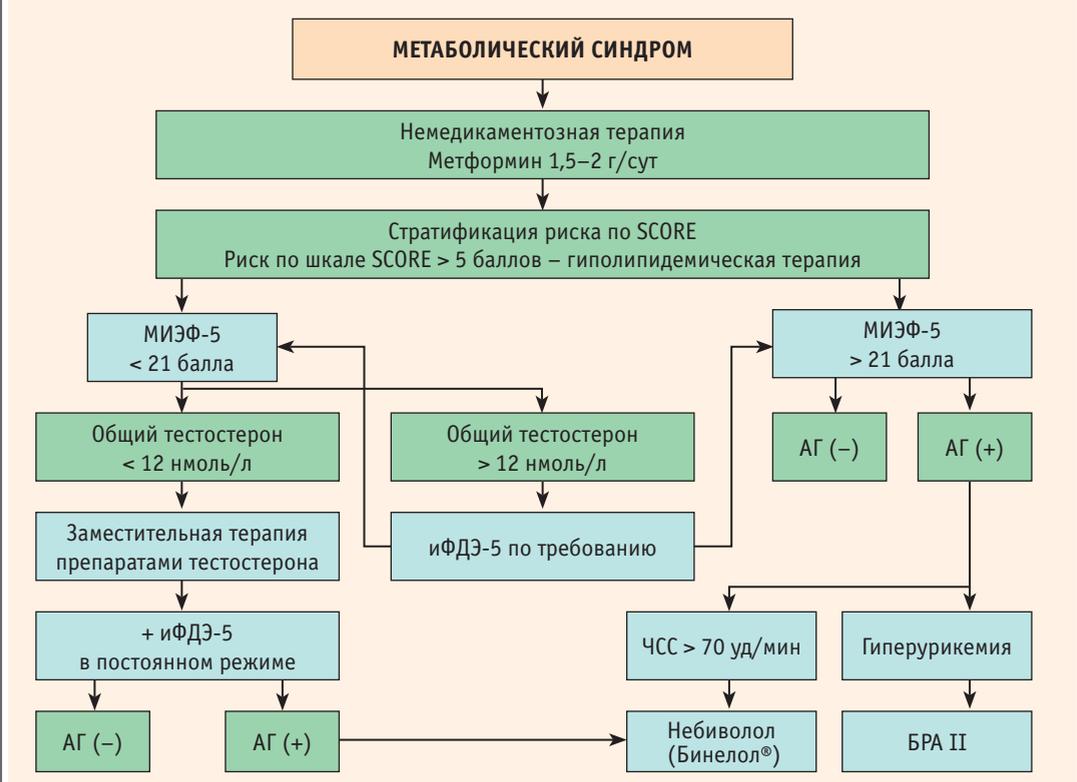
большой доказательной базы о его положительном влиянии на эректильную функцию и уровень тестостерона у мужчин [30, 32].

Анализ полученных нами данных показал, что лечение АГ у больных с МС как небивололом (Бинелол®), так и валсартаном привело к хорошему, мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД. При исследовании влияния небиволола (Бинелол®) и валсартана на АД при приеме этих препаратов на протяжении 24 нед. выявлено, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД и одинаково хорошо переносятся, однако небиволол (Бинелол®) более выраженно влияет на ЧСС (снижение составило 14,2% ($p < 0,05$) против 5,2% в группе валсартана).

В нашем исследовании было показано отсутствие у небиволола (Бинелол®) отрицательного

влияния на цСАД (снижение цСАД составило 12% ($p < 0,05$) в группе небиволола и 13,8% ($p < 0,05$) в группе валсартана) и индекс аугментации (11,5% ($p < 0,05$) в группе небиволола и 14,5% ($p < 0,05$) в группе валсартана). Динамика ПЗВД отразила более выраженное положительное воздействие небиволола (Бинелол®) на эндотелий (увеличение на 5,22% ($p < 0,05$) против не достигнутого уровня статистической значимости увеличения в группе валсартана). В обеих группах отмечалось уменьшение ТИМ СА, однако клинически оно было мало выражено. Таким образом, небиволол (Бинелол®), в отличие от классических препаратов группы β -адренорецепторов, сопоставим с валсартаном в плане воздействия на степень жесткости сосудистой стенки. Он не только не оказывает отрицательного действия, но и в некоторых моментах

Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом, эректильной дисфункцией и андрогенным дефицитом



превосходит валсартан по воздействию на СПВ и эндотелиальную функцию.

Отмечено статистически значимое положительное влияние небиволола (Бинелол®) на уровень андрогенов и психоэмоциональное состояние мужчин с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией. По сравнению с эталонным препаратом группы БРА II валсартаном, доказавшим свое положительное влияние на сексуальную функцию [8], небиволол (Бинелол®) показал гораздо более выраженное влияние на уровень андрогенов. Прирост уровня общего тестостерона составил 9,7% ($p < 0,05$), свободного тестостерона 18,7% ($p < 0,05$), биодоступного тестостерона 6,9% ($p < 0,05$). В группе валсартана наблюдался прирост уровня общего тестостерона на 6,45% ($p < 0,05$). Динамика прироста была медленной – к 12-й неделе повышение уровня общего тестостерона еще не достигло уровня статистической значимости. Статистически значимые изменения других показателей

андрогенного спектра в группе валсартана отсутствовали ($p > 0,05$).

Вышеописанные данные подтверждает также динамика психоэмоционального состояния мужчин – увеличение количества баллов по шкале МИЭФ-5 в группе небиволола (Бинелол®) составило 11,8% ($p < 0,05$) против 2,06% ($p < 0,05$) в группе валсартана, снижение по шкале AMS – 19,1% ($p < 0,05$) против 2,9% ($p < 0,05$) соответственно. Динамика показателей шкалы HADS показала достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня тревоги в группе небиволола (Бинелол®) на 25,3%, в группе валсартана – 14% ($p < 0,05$). По шкале депрессии отмечалось достоверное снижение показателя в обеих группах [8].

На основании литературных и собственных данных может быть предложен следующий **алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом, ЭД и андрогенным дефицитом** (рис. 3).



ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А., Тополянский А.В. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты. *РМЖ*, 2010; 18(10):708-710.
2. Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Клиническая эффективность и влияние β -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2002; 42(9):39-42.
3. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. *Практическая медицина*, 2006; 236.
4. Исаева Е.Н. Распространенность метаболического синдрома в неорганизованной популяции с учетом разных критериев его диагностики. *Казанский медицинский журнал*, 2012.
5. Калинин С.Ю., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В., Гончаров Н.П., Шестакова М.В. Влияние заместительной гормональной терапии андрогенами на эритропоэз. *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское Здоровье»*, 12-14 ноября, Москва, 2008. D 10, стр. 35.
6. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Профилактическая медицина*, 2010; 5:27-32.
7. Мазо Е.Б. и др. Влияние длительного приема вardenафила на эректильную и эндотелиальную функцию у больных с артериогенной эректильной дисфункцией.
8. Недогада С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Ледяева А.А., Цома В.В., Чумачек Е.В. Сравнительный анализ эффективности применения селективного β -адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. *Кардиосомастика*, 2013; 2:57-76.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11(4):101-104.
10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.
11. Ротарь О.П. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*, 2012; 2.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.