

11. Hulting A. L., Muhr C., Lundberg P. O., Wemer S. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217. — P. 101–109.
12. Jackson J. A., Kleerekoper M., Parfitt A. M. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 543–545.
13. Mindermann T., Wilson C. B. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1994. — Vol. 41. — P. 359–364.
14. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 25. — P. 549–554.
15. Ramot Y., Rapoport M. J., Hagag P., Wysenbeek A. J. // Gynecol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10, N 6. — P. 397–400.
16. Somma M., Beauregard H., Rasio E. // Neurochirurgie. — 1981. — Vol. 27. — P. 37–39.
17. St. Jean E., Blain F., Comtois R. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1996. — Vol. 44. — P. 305–309.
18. Strachan M. W., Teoh W. L., Don-Wauchope A. C. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2003. — Vol. 59, N 3. — P. 339–346.
19. Suliman A. M., Smith T. P., Gibney J., McKenna T. J. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1504–1509.

Поступила 18.03.09

© Р. В. РОЖИВАНОВ, Д. Г. КУРБАТОВ, 2009

УДК 616.681-008.64-085.357-036.8

Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ АНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА УНДЕКАНОАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОГОНАДИЗМОМ

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

С целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии был проведен ретроспективный анализ 40 историй болезней пациентов с гипогонадизмом. На фоне терапии уровни гемоглобина и гематокрита статистически значимо возрастали, что не препятствовало ее продолжению и не вызывало у пациентов серьезных нежелательных явлений. Не отмечено статистически значимого изменения объема предстательной железы и простат-специфического антигена (ПСА) на фоне андрогенной терапии. Клинически значимое повышение ПСА было выявлено у 12,5% пациентов и характерно для лиц с исходным уровнем ПСА более 2,5 нг/мл, а также для больных акромегалией. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о гематологической и урологической безопасности применения заместительной андрогенной терапии.

Ключевые слова: андрогенная терапия, безопасность.

R.V. Rozhivanov, D.G. Kurbatov

HEMATOLOGICAL AND UROLOGICAL ASPECTS OF THE SAFETY OF ANDROGEN SUBSTITUTION THERAPY USING LONG-ACTING TESTOSTERONE UNDECANOATE IN PATIENTS WITH HYPOGONADISM

Endocrinological Research Centre, Federal Agency for High Medical Technologies, Moscow

The objective of this work was to evaluate hematological and urological safety of androgen substitution therapy by retrospective analysis of 40 medical histories of patients with hypogonadism. It was shown that treatment with testosterone undecanoate resulted in a significant increase of hemoglobin concentration and packed cell volume that did not however cause serious adverse events and did not require withdrawal of therapy. No statistically significant changes in prostate size or prostate specific antigen (PSA) level were documented in patients receiving androgen therapy. Clinically significant elevation of PSA was apparent in 12.5% of the patients in whom its initial level exceeded 2.5 ng/ml and also in patients with acromegaly. To conclude, the data obtained in this study point out to hematological and urological safety of androgen substitution therapy.

Key words: androgen therapy, safety

Нередко при назначении андрогенной терапии с целью лечения гипогонадизма у большинства врачей возникает вопрос о ее безопасности и в первую очередь о влиянии на предстательную железу. Хотя в исследованиях не было отмечено корреляции между уровнем тестостерона в плазме и частотой развития рака предстательной железы, известно, что субклинический рак предста-

тельной железы может манифестировать на фоне андрогенной терапии, а доказанный рак предстательной железы является абсолютным противопоказанием ее назначению [1, 2, 4]. Соответственно возникает вопрос о возможности проведения андрогенной терапии в группах риска по раку предстательной железы. Кроме того, терапия тестостероном у пожилых мужчин часто приводит к значительному увеличению уровня эритроцитов и гемоглобина [5]. У молодых здоровых индивидуумов, получающих андрогены в связи с сексуальной дисфункцией, также отмечаются подобные эффекты [3].

В связи с вышесказанным было предпринято исследование с целью изучения гематологической и урологической безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканоата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом.

Сведения об авторах

Для контактов:

Роживанов Роман Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Телефон: +79032412802
e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. отделением андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ.

Данные обследования пациентов до начала андрогенной терапии (Ме [25%; 75%])

Показатель	Группа			p*
	1-я (n = 20)	2-я (n = 10)	3-я (n = 10)	
Возраст, годы	56 [50; 61]	56 [53; 65]	51 [47; 56]	0,19
Гемоглобин, г/л	146 [131; 152]	149 [143; 154]	141 [137; 148]	0,59
Гематокрит, %	42 [38; 44]	43 [40; 44]	41 [40; 44]	0,90
ПСА, нг/мл	0,9 [0,5; 1,5]	2,8 [2,6; 3,2]	1,7 [0,5; 2,0]	< 0,001
Объем простаты, мл ³	28 [23; 32]	30 [25; 39]	42 [37; 46]	< 0,001

Примечание. * — тест Краскела—Уоллиса.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 40 историй болезней пациентов, получавших заместительную андрогенную терапию препаратом тестостерона ундеканата пролонгированного действия (Небидо, "Bayer Schering Pharma", Германия) 4 мл внутримышечно (1000 мг тестостерона). Были сформированы 3 группы: 1-я — 20 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу возрастного гипогонадизма с исходным уровнем общего простатспецифического антигена (ПСА) менее 2,5 нг/мл; 2-я — 10 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу возрастного гипогонадизма с исходным уровнем общего ПСА более 2,5 нг/мл; 3-я (группа повышенного риска — 10 пациентов, получающих заместительную андрогенную терапию по поводу вторичного гипогонадизма, обусловленного соматотропиновой (пациенты с акромегалией). Повышенный риск в 3-й группе обусловлен наличием избыточ-

ной секреции гормона роста и тканевых факторов роста, потенциально оказывающих онкогенное воздействие.

В исследование включали пациентов, получавших терапию Небидо не менее 1 года. Пациентов с исходно повышенным уровнем гемоглобина, гематокрита, общего ПСА (более 4 нг/мл), гиперкальциемией и онкологическими заболеваниями в исследование не включали. Интервал между инъекциями препарата составлял от 10 до 14 нед. Определение гемоглобина, гематокрита, общего ПСА, пальцевое и ультразвуковое исследования предстательной железы осуществляли 4-кратно в динамике перед очередной инъекцией в течение 1 года терапии. Показатели клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит) исследовали на гематологическом анализаторе Beckman coulter HMX (Германия), а уровни общего ПСА — с помощью автоматической системы Architect ("Abbott", США) методом хемилюминесценции. Кровь для исследования забирали в пробирки типа "вакутейнер" натошак из локтевой вены. Ультразвуковую диагностику забо-

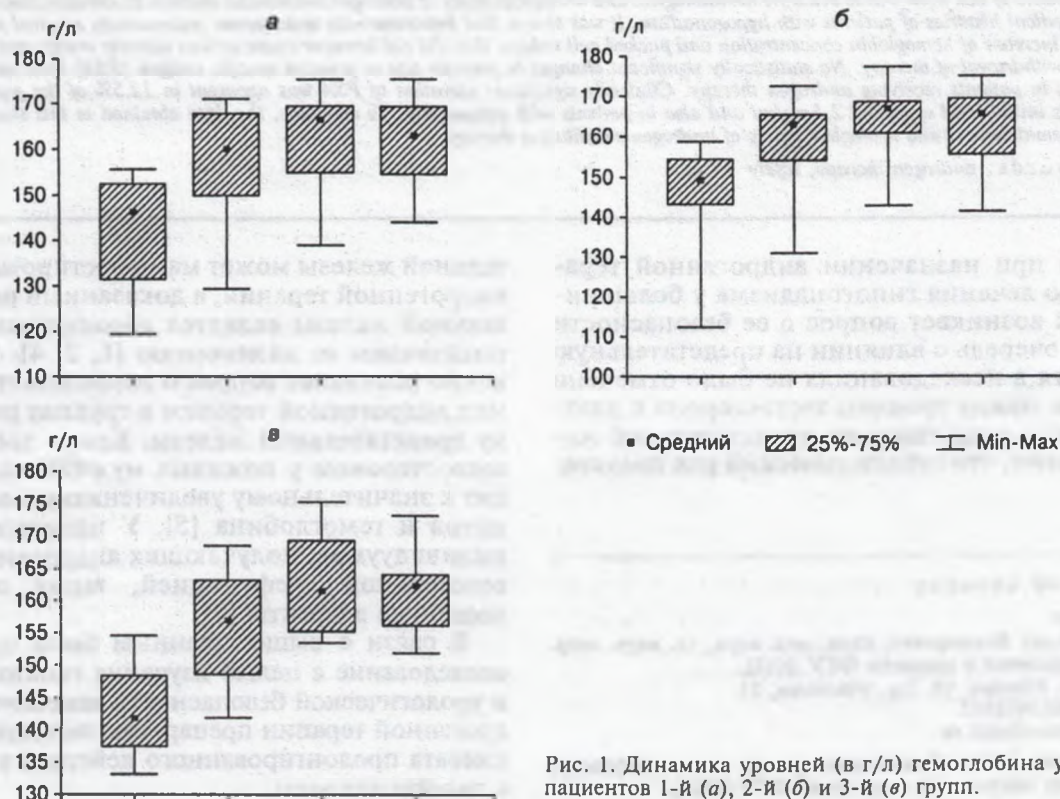


Рис. 1. Динамика уровней (в г/л) гемоглобина у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

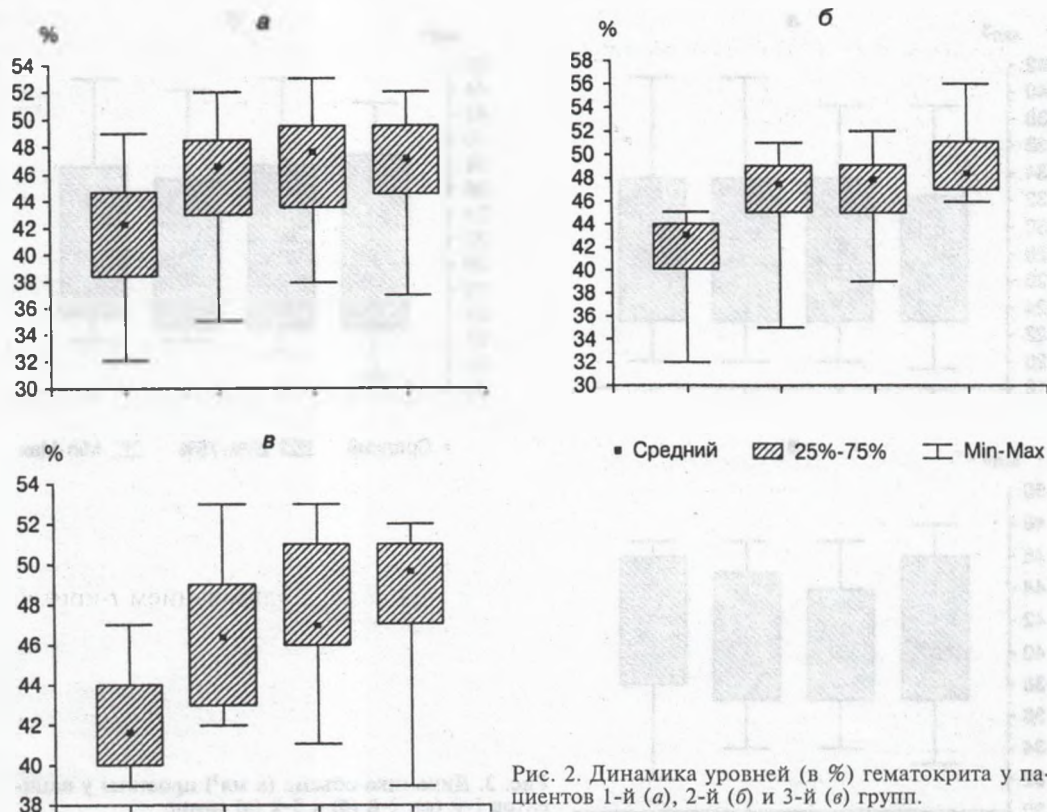


Рис. 2. Динамика уровней (в %) гематокрита у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

леванний предстательной железы проводили на аппарате HP Image Point с использованием ректального и конвексных датчиков с частотой 5–8 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Сравнение несвязанных групп по количественным признакам осуществляли с использованием теста Краскела—Уоллиса, а связанных — с применением тестов Вилкоксона и Фридмана. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты трех групп статистически значимо не различались по возрасту и гематологическим показателям, но различались по уровню ПСА (в соответствии с дизайном исследования) и объему предстательной железы. Наибольший объем предстательной железы зафиксирован в группе пациентов с акромегалией, поскольку избыточная секреция гормона роста и тканевых ростовых факторов обуславливает спланхномегалию и в том числе гипертрофию предстательной железы.

На фоне андрогенной терапии была отмечена динамика исследуемых параметров во всех группах. Динамика уровней гемоглобина и гематокрита представлена на рис. 1 и 2.

Таким образом, во всех группах были отмечены идентичные закономерности динамики гематологических параметров. Так, уровни как гемоглобина, так и гематокрита статистически значимо возрастали на фоне андрогенной терапии, однако ста-

тистически значимое повышение отмечалось только к концу 3–6-го месяца андрогенной терапии ($p < 0,001$ для всех групп, тест Вилкоксона), дальнейшего роста гематологических параметров на фоне андрогенной терапии не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмана). Увеличение уровня гемоглобина и гематокрита не препятствовало продолжению андрогенной терапии и не вызывало у пациентов серьезных нежелательных явлений. По данной причине никому из пациентов андрогенная терапия отменена не была, но у больных с уровнем гемоглобина более 170 г/л и гематокрита более 50% была проведена коррекция интервалов между введением Небидо в сторону увеличения. С другой стороны, у пациентов с низкими уровнями гемоглобина и гематокрита до начала андрогенной терапии была достигнута нормализация этих показателей, что является преимуществом андрогенной терапии.

Динамика объема предстательной железы представлена на рис. 3.

Во всех группах не отмечено статистически значимого изменения объема предстательной железы на фоне андрогенной терапии ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмана). Более того, у некоторых пациентов даже наблюдалось его уменьшение. Динамика уровней ПСА отличалась от динамики объема простаты (рис. 4).

Таким образом, во всех группах были отмечены идентичные закономерности динамики ПСА. Так, уровни ПСА статистически значимо возрастали на фоне андрогенной терапии, однако статистически значимое повышение выявлено только в течение 3–6 мес андрогенной терапии ($p < 0,001$, 0,04 и 0,003 для 1, 2, 3-й групп соответственно, тест Вилкоксона), дальнейшего роста ПСА на фоне андро-

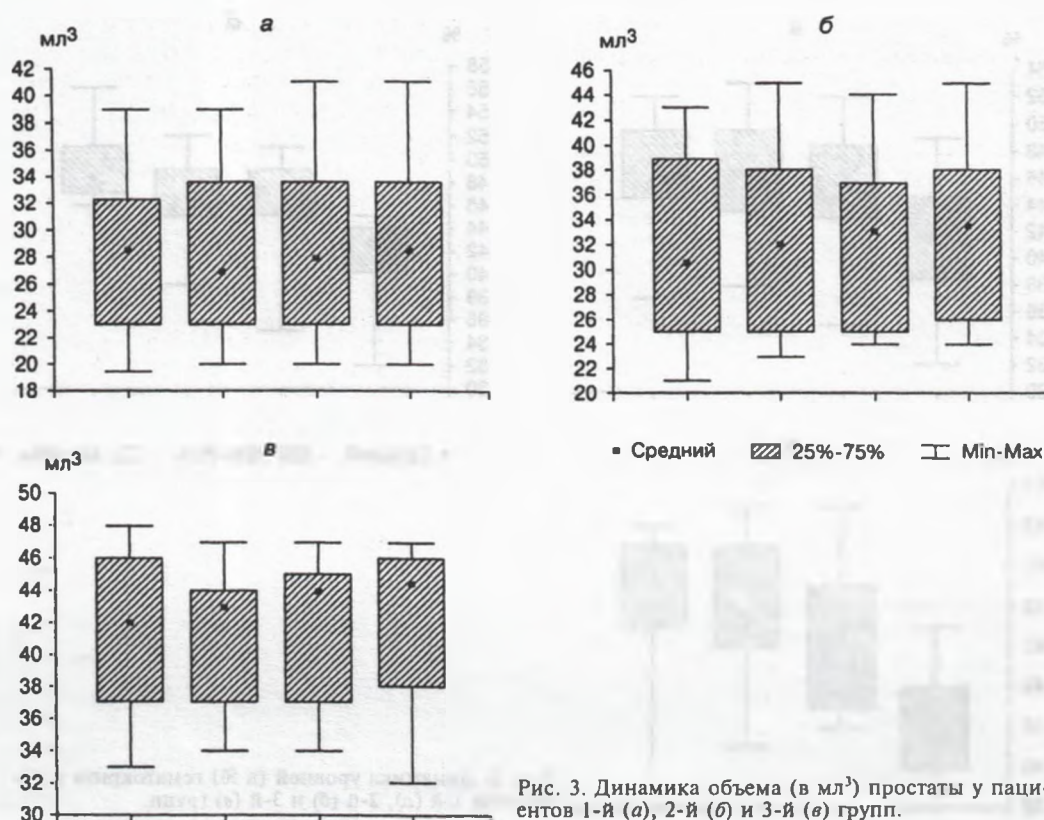


Рис. 3. Динамика объема (в мл³) простаты у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

генной терапии не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп, тест Фридмана). Данное увеличение уровня ПСА не превышало 0,5 нг/мл за весь период наблюдения и не требовало отмены либо коррекции

андрогенной терапии. Более того, у некоторых пациентов отмечалось незначительное снижение уровня ПСА. Однако у 3 больных 2-й группы и у 2 — 3-й было выявлено патологическое увеличение

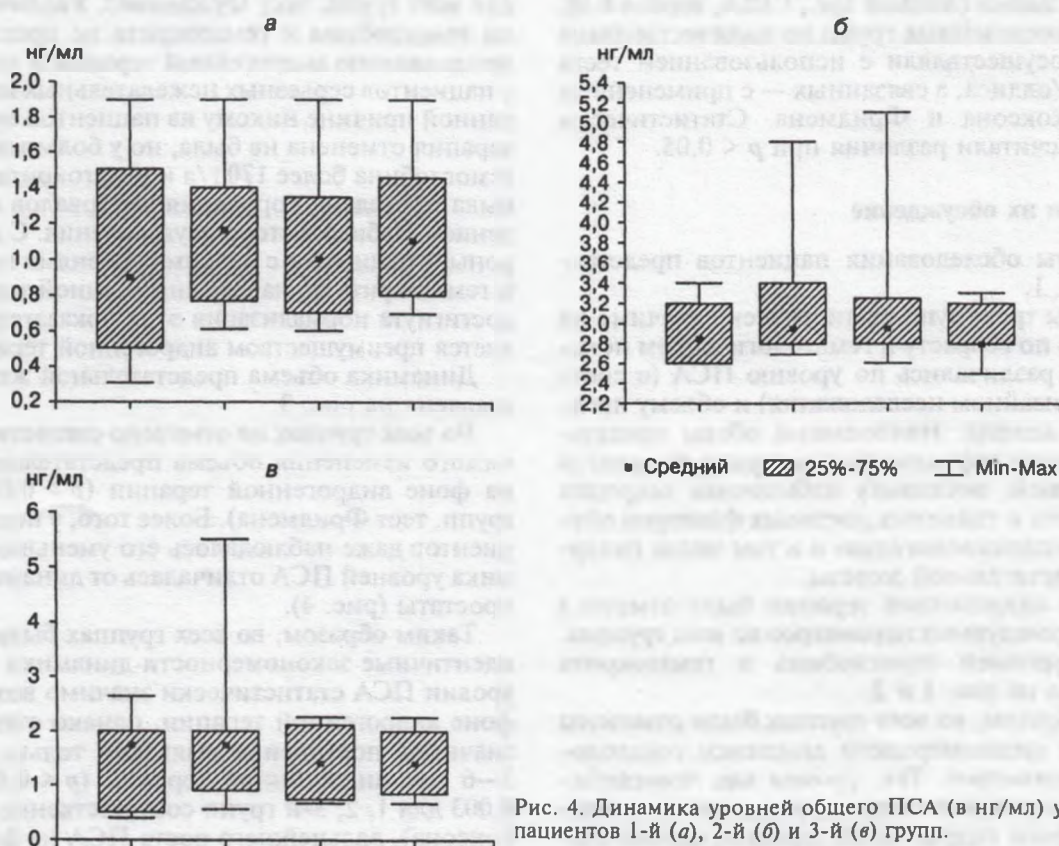


Рис. 4. Динамика уровней общего ПСА (в нг/мл) у пациентов 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

Таблица 2

Данные обследования пациентов с патологическим повышением уровня ПСА

Пациент	ПСА, нг/мл		
	исходно	динамика	
		3 мес	6 мес
2-я группа:			
1-й	2,6	2,8	5,1
2-й	3,4	4,3	Отмена терапии
3-й	2,9	4,8	" "
3-я группа:			
1-й	2,6	4,8	" "
2-й	2,4	5,5	" "

уровня ПСА, что потребовало отмены андрогенной терапии и урологического дообследования больных. У этих пациентов при проведении биопсии предстательной железы была обнаружена интраэпителиальная неоплазия. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 2 лет не выявило возникновения у них рака предстательной железы. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Таким образом, клинически значимое повышение ПСА выявлено у 12,5% обследованных пациентов.

Выводы

1. На фоне заместительной андрогенной терапии увеличиваются уровни гемоглобина и гематокрита,

что не вызывает серьезных нежелательных явлений и не требует ее отмены.

2. Увеличение уровней гемоглобина и гематокрита у пациентов с анемией является дополнительным преимуществом андрогенной терапии.

3. У пациентов с выраженным увеличением уровней гемоглобина и гематокрита необходимо проводить коррекцию интервала между инъекциями препарата в сторону его увеличения.

4. Заместительная андрогенная терапия не оказывает негативного влияния на объем предстательной железы и уровень ПСА.

5. Клинически значимое повышение уровня ПСА отмечается у пациентов с исходным уровнем более 2,5 нг/мл, а также у больных с акромегалией, что диктует необходимость проведения более детального урологического обследования перед назначением андрогенной терапии и на ее фоне в подобных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper C. S., Perry P. J., Sparks A. E. et al. // J. Urol. (Baltimore). — 1998. — Vol. 159. — P. 441–443.
2. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA Recommendations: Investigation, Treatment and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males. Sept. 2008. The Aging Male.
3. Krauss D. J., Taub H. A., Lantiga L. J. // J. Urol. (Baltimore). — 1991. — Vol. 146. — P. 1566–1570.
4. Morales A., Lunenfeld B. // Aging Male. — 2002. — Vol. 5. — P. 74–86.
5. Tennover L. Androgen deficiency in the aging male. Presented at Postgraduate Course, American Urological Association, May, 2000.

Поступила 17.07.09

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.453-008.61-079.4

И. И. Дедов, Ж. Е. Белая, И. И. Ситкин, Е. И. Марова, Е. Г. Пржиялковская,
О. В. Ремизов, Л. Я. Рожинская

ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. — доктор мед. наук Л. Я. Рожинская) ФГУ
Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий

В обзоре литературы обсуждается мировой опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Описаны история развития метода, основные показания и противопоказания, информативность диагностического вмешательства, возможные причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов, а также осложнения методики, которые когда-либо были зарегистрированы.

В обзоре уделяется отдельное внимание преимуществам и недостаткам альтернативных методов забора крови, а также рассматриваются фармакологические препараты, используемые для увеличения возможностей метода.

Ключевые слова: гиперкортицизм, АКТГ, диагностика, селективный забор крови.