

**ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ ПРИ ЧОЛОВІЧОМУ
ГІПОГОНАДИЗМІ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ВИНИКНЕННЯ
І ПРОГРЕСУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
У ЧОЛОВІКІВ ВІКОМ БІЛЬШЕ 50 РОКІВ**

В. В. Сікора, канд. мед. наук, доцент;

В. О. Твердохліб, студ.;

В. С. Хандога, студ.;

А. Д. Волкогон, канд. мед. наук, асистент,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

E-mail: volkohon@ukr.net

У світі постійно збільшується кількість чоловіків із синдромом андрогенної недостатності, що пов'язано із загальним старінням популяції. На цей час основним методом лікування синдрому недостатності тестостерону є замісна гормональна терапія, яка має суттєві переваги. Незважаючи на це, урологи часто ставлять питання щодо безпечності такого лікування простати, особливо у чоловіків після 50 років. Дослідження цієї проблеми почали Huggins і Hodges у 1941 р., продовжили вчені Англії, Фінляндії, Норвегії, Швеції та інших країн. Результати досліджень довели, що терапія тестостероном не збільшує ризику виникнення раку простати. Вік не є протипоказанням до замісної терапії, але для остаточного підтвердження безпечності тестостерону відносно простати необхідні масштабні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження.

Ключові слова: гіпогонадізм, тестостерон, рак, передміхурова залоза, гормональна терапія.

ВСТУП

Актуальність теми. У світі постійно збільшується кількість чоловіків із синдромом андрогенної недостатності, що пов'язане із загальним старінням популяції. Цій проблемі присвячена значна кількість клінічних досліджень і наукових публікацій.

На сьогоднішній день головним методом лікування синдрому недостатності тестостерону є замісна гормональна терапія, що має ряд очевидних переваг, включаючи збільшення мінеральної щільності кісток, поліпшення сексуальної функції, настрою та самопочуття.

Незважаючи на це, урологи-практики часто задаються питанням про безпеку такого лікування відносно передміхурової залози. Раніше вважалося, що терапія тестостероном у чоловіків із синдромом дефіциту тестостерону може негативно впливати на передміхурову залозу. Проте на даний момент такий ефект тестостерону не підтверджений.

Мета дослідження – дослідити вплив замісної терапії препаратами тестостерону на виникнення та прогресування раку простати у чоловіків віком старше 50 років із діагнозом гіпогонадізму.

Матеріали дослідження – огляд наукової медичної літератури за даної теми.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чоловічий гіпогонадізм – поліетіологічне захворювання, в основі якого лежить відсутність або зниження здатності статевих залоз продукувати адекватну кількість статевих гормонів. Це актуальна й складна проблема, що потребує вирішення. Суть хвороби полягає в порушенні генеративної та гормональної функцій, рідше – тільки

генеративної (синдром клітин Сертолі, блокада сперматогенезу та ін.) Відповідно одним із найбільш частих проявів гіпогонадізму є андрогенна недостатність [2].

Гіпогонадізм може бути первинним (уродженим) і вторинним (набутим). Причинами уродженого гіпогонадізму найбільш часто є хромосомні аномалії чи вплив пошкоджувальних факторів у період внутрішньоутробного розвитку. Клінічна практика показує, що близько 80 % усіх випадків раннього гіпогонадізму представлені трьома формами: ідіопатичним гіпогонадотропним гіпогонадізмом, гіпофізарною недостатністю та синдромом Клайнфельтера. Причинами вторинного (гіпогонадотропного) гіпогонадізму є пошкодження вищих кіркових центрів, які регулюють продукцію гіпоталамусом рилізінг-гормонів. Останні стимулюють у гіпофізі продукцію гонадотропних гормонів (лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулювальний гормон), які забезпечують виділення андрогенів яєчками. Вторинний гіпогонадізм може бути пов'язаний із запальними, пухлинними, судинними порушеннями в гіпофізі чи гіпоталамусі [3].

Основними проявами гіпогонадізму є:

1. Зниження сексуальної функції: лібідо, еректильна дисфункція, зниження кількості та якості еякуляції.

2. Зниження м'язової маси, погіршення настрою, зниження мотивації.

3. Анемія, може виникнути генікомастія, порушення роботи серцево-судинної системи [1; 5].

Як лікування використовують замісну терапію препаратами тестостерону. При гіпогонадізмі використовують препарати для перорального використання (тестостерону ундеканат, местеролон та ін.) та ін'єкційні (тестостерону пропіонат, тестостерону енантат, тестостерону ундеканат та ін.) [2; 6; 8].

Особливо інтенсивно за останнє десятиліття вивчається проблема гормональних змін у чоловіків віком понад 50 років. При старінні рівень тестостерону поступово зменшується, що призводить до появи значної кількості гіпогонадних симптомів у чоловіків літнього та старечого віку, які часто називають андропаузою. Діагноз андропаузи базується на клінічних ознаках у комбінації із субнормальними рівнями біодоступного тестостерону в сироватці ($< 2,5$ нмоль/л) [4].

Одним із найбільших досліджень, де вивчали зміни рівня тестостерону при старінні, є Масачусетське дослідження чоловіків, згідно з яким при старінні рівень вільного тестостерону знижувався на 2,8 % за 1 рік, альбумінзв'язаного тестостерону – на 2,5 % за 1 рік, тоді як глобулінзв'язаний тестостерон збільшувався на 1,3 % за 1 рік; загальний тестостерон знижувався на 1,6 % за 1 рік (Feldman та співавт., 2002). Наявність хронічної супутньої патології (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) зумовлює зниження рівня тестостерону на 10 % щорічно.

На сьогоднішній день головним методом лікування синдрому недостатності тестостерону є замісна гормональна терапія, що дозволяє вирішити всі проблеми, зумовлені андрогенною недостатністю. Незважаючи на це, виникає питання про безпеку такого лікування відносно передміхурової залози (ПЗ). Раніше вважалося, що замісна терапія у чоловіків із синдромом дефіциту тестостерону може негативно впливати на ПЗ, оскільки ризик виникнення раку простати значно зростає у чоловіків віком після 50 років. Тестостерон стимулює ріст клітин простати, але при цьому він робить такий самий стимулювальний вплив на її ракові клітини. Тому виникає запитання: чи є терапія тестостероном фактором ризику захворювання на рак простати і чи

можна застосовувати тестостерон для лікування синдрому андрогенної недостатності чоловікам після 50 років [1; 4] ?

Епідеміолог Andrew Roddam (Оксфордський університет, Великобританія) і його колеги проаналізували дані, зібрані в усьому світі. Учених цікавив рівень тестостерону у чоловіків, хворих на рак передміхурової залози та у здорових (3886 і 6438 чоловіків відповідно). "Ми порівняли рівень тестостерону у чоловіків, які захворіли на рак простати, і у тих, хто не захворів. Виявилося, що між рівнем гормону і ризиком захворювання немає ніякого зв'язку", – говорить Andrew Roddam [4].

Теорія про те, що тестостерон може стимулювати ріст раку передміхурової залози (РПЗ), виникла у 1941 р., коли Huggins і Hodges повідомили, що виражене зниження тестостерону після кастрації або лікування естрогеном викликало регресію метастатичного РПЗ, тоді як призначення екзогенного тестостерону призводило до прогресування РПЗ.

Проте в цьому дослідженні брали участь тільки три пацієнти, результати були представлені тільки для двох, один хворий був уже кастрований. У третього пацієнта щоденні ін'єкції тестостерону впродовж 18 днів привели до збільшення простатичної кислоти фосфатази (ПКФ) сироватки, рівень якої значно розрізнявся до і після лікування, причому через 3 тижні після припинення терапії тестостероном був отриманий такий самий піковий рівень ПКФ [1].

Відомо, що зниження тестостерону сироватки до концентрацій кастрації може знижувати рівень простатичного специфічного антигену (ПСА) і уповільнювати прогресію наявного РПЗ. Незважаючи на це, довести зворотне, тобто збільшення ризику РПЖ при збільшенні тестостерону, не вдається вже упродовж 60 років, з того часу, як з'явилася теорія Huggins і Hodges.

Докази на користь запропонованої теорії взаємозв'язку між тестостероном і РПЗ не переконливі.

Узагальнені дані досліджень не надали доказів прямої кореляції між ендегенним загальним тестостероном і ризиком РПЗ. У деяких дослідженнях навіть показана тенденція до зниження ризику РПЗ у чоловіків із високими рівнями тестостерону.

Наприклад, у дослідженні типу «випадок-контроль», проведеному у Фінляндії, Норвегії та Швеції за участі 708 чоловіків із діагнозом РПЖ і 2242 без цієї патології, було виявлено зниження ризику РПЗ при збільшенні загального тестостерону [2].

Необхідно враховувати, що інтерпретації даних, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, перешкоджає безліч різних чинників. Було проведено дослідження у чоловіків із діагнозом «пізній гіпогонадізм», в якому брали участь 44 здорових чоловіки віком 48–78 років (тестостерон сироватки < 300 нг/дл), які отримували 150 міліграмів тестостерону енантату або плацебо внутрішньом'язово кожні 2 тижні впродовж 6 міс. У 40 чоловіків до і після лікування проведена біопсія ПЗ.

Лікування тестостероном привело до значного збільшення рівнів тестостерону і дигідротестостерону (ДГТ) у сироватці, але не в тканині передміхурової залози. Рівні ПСА значно збільшувалися як у групі тестостерону (з 1,55 до 2,29 нг/мл), так і плацебо (з 0,97 до 1,10 нг/мл), проте залишалися відносно низькими. Відмічено чотири випадки РПЗ у групі плацебо і два випадки – в групі терапії тестостероном [3; 4; 5]. Терапія тестостероном не впливала на гістологію ПЗ, тканинні біомаркери клітинної проліферації, андрогенові рецептори, ангиогенез, а також експресію відомих генів, регульованих андрогенами (PSA, AR, NKX3.1, PPAR2A), пов'язаних із клітинним стресом (CLU) та ангиогенезом (VEGF) [6].

У подібному дослідженні у 61 добровольця віком 18–35 років не встановлено значущих змін ПСА сироватки після внутрішньом'язового введення тестостерону енантату (25, 50, 300 або 600 мг/міс.) [7].

ВИСНОВКИ

Таким чином, теорія впливу тестостерону на ризик виникнення РПЗ ще не доведена. У порівняльних дослідженнях терапія тестостероном не збільшувала ризику патології передміхурової залози і не впливала на рівень ПСА.

Міжнародне суспільство андрології (International Society of Andrology, ISA), Міжнародне суспільство з вивчення проблем чоловічого старіння (International society for the Study of Aging Male, ISSAM) та Європейська урологічна асоціація (European Association of Urology, EAU) запропонували ряд рекомендацій щодо проведення замісної терапії тестостероном. Перш за все, терапія тестостероном абсолютно протипоказана чоловікам із підозрою чи наявністю раку передміхурової або молочної залози. Терапія тестостероном не рекомендується чоловікам з обструкцією нижніх сечовивідних шляхів унаслідок доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Вік не є протипоказанням до замісної терапії. Але у чоловіків віком більше 45 років перед призначенням замісної терапії тестостероном необхідно проводити пальцеве ректальне обстеження і визначати ПСА [8].

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для остаточного підтвердження безпеки тестостерону відносно передміхурової залози необхідні масштабні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження. На сьогоднішній день існують чіткі докази того, що терапія тестостероном у чоловіків із гіпогонадізмом має ряд позитивних ефектів. Саме виявлення подібних бажаних ефектів та порівняльна суб'єктивна й об'єктивна їх характеристика будуть метою наших подальших досліджень. Також не було проведено жодного національного дослідження рівня тестостерону у чоловіків з анамнезом РПЗ.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ ПРИ МУЖСКОМ ГИПОГОНАДИЗМЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ

**В. В. Сикора,
В. О. Твердохлеб,
В. С. Хандога,
А. Д. Волкогон,**

Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы

В мире постоянно увеличивается число мужчин с синдромом андрогенной недостаточности, что связано с общим старением популяции. В настоящее время основным методом лечения синдрома недостаточности тестостерона является заместительная гормональная терапия, которая обладает рядом очевидных преимуществ. Несмотря на это, практикующие урологи часто задаются вопросом о безопасности такого лечения в отношении предстательной железы, особенно для мужчин после 50 лет. Исследование этой проблемы начали Huggins и Hodges в 1941 г., продолжили ученые Англии, Финляндии, Норвегии, Швеции и других стран. Результаты исследований показали, что терапия тестостероном не повышает риска возникновения рака простаты. Возраст не является противопоказанием к заместительной терапии, но для окончательного подтверждения безопасности тестостерона относительно предстательной железы необходимы масштабные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Ключевые слова: *гипогонадизм, тестостерон, рак, предстательная железа, гормональная терапия.*

**TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY FOR MALE HYPOGONADISM AND ITS
IMPACT ON THE EMERGENCE AND PROGRESSION OF PROSTATE CANCER
IN MEN AGED OVER 50 YEARS**

**V. V. Sikora,
V. O. Tverdohlib,
V. S. Khandoga,
A. D. Volkogon,**

Medical Institute of Sumy State University, Sumy

There is a constantly increasing number of men with androgen deficiency syndrome in a world, which is associated with the overall aging of the population. Currently, the main treatment for testosterone deficiency syndrome is a hormone replacement therapy, which has some obvious advantages. Despite this, urologists often wonder about the safety of this treatment to the prostate gland, especially for men over 50 years. Investigations of this problem started Huggins and Hodges in 1941, have continued by scientists of England, Finland, Norway and Sweden and other countries. Studies have shown that testosterone therapy does not increase the risk of prostate cancer. Age is not a contraindication to replacement therapy, for final confirmation of the safety of testosterone relative to the prostate gland requires large-scale randomized controlled clinical investigations.

Key words: *Hypogonadism, testosterone, cancer, prostate gland, hormonal treatment.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Huggins C. Studies on prostatic cancer. I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C. V. Hodges // *Cancer Research*. – 1941. – № 1. – P. 293–297.
2. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study / P. Stattin, S. Lumme, L. Tenkanen et al. // *Internal Journal of Cancer*. – 2004. – № 108. – P. 418–424.
3. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer / G. Severi, H. A. Morris, R. J. MacInnis et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – № 15. – P. 86–91.
4. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy / T. Imamoto, H. Suzuki, S. Fukasawa et al. // *Eur. Urol.* – 2005. – № 47. – P. 308–312.
5. Marks L. S. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial / L. S. Marks, N. A. Mazer, E. Mostaghel et al. // *JAMA*. – 2006. – № 296. – P. 2351–2361.
6. Cooper C. S. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men / C. S. Cooper, P. J. Perry, A. E. Sparks, J. H. MacIndoe, W. R. Yates, R. D. Williams // *Journal of Urology*. – 1998. – № 159. – P. 441–443.
7. Testosterone dose-response relationships in healthy young men / S. Bhasin, L. Woodhouse, R. Casaburi et al. // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – № 281. – P. 1172–1181.
8. The effect of long-term testosterone(testosterone-undecanoate) replacement therapy on prostate volume in hypogonadal men / F. Sommer, U. Engelmann, U. Schwarzer, M. Schubert // *Journal of Sexual Medicine*. – 2005. – № 2. – C. 50–51.

Надійшла до редакції 2 березня 2012 р.