



Возможности применения тестостерона ундеcanoата в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших ишемический инсульт

Л.Ю. Моргунов, И.А. Денисова

Городская клиническая больница № 20 Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Леонид Юльевич Моргунов morgunov.l.y@mail.ru

В исследование были включены 154 мужчины с впервые развившимся ишемическим инсультом. Клинические и лабораторные исследования выявили андрогенный дефицит у 66,3 % из них, частота встречаемости увеличилась в группе пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (50 % и 26,3 % соответственно). Сорок два пациента с СД и ишемическим инсультом получали терапию тестостерона ундеcanoатом. Через 2 года от начала терапии отмечено уменьшение симптомов андрогенного дефицита, увеличение уровней общего и свободного тестостерона, мышечной силы у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Индекс массы тела, уровни гликированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности также снизились. Повторный инсульт развился у 7,1 % пациентов основной группы и 16,6 % – контрольной. Терапия андрогенами может позитивно влиять на факторы риска ишемического инсульта. Лечение андрогенами может быть эффективным методом повышения социальной адаптации выживших после инсульта мужчин.

Ключевые слова: ишемический инсульт, андрогенный дефицит, сахарный диабет, тестостерон

Possibilities of use of testosterone undecanoate in treatment in stroke male patients with type 2 diabetes mellitus

L. Yu. Morgunov, I.A. Denisova

City Clinical Hospital Twenty, Moscow Healthcare Department

We have studied 154 men with the first hemispheric ischemic stroke. Clinical and laboratory studies have revealed the androgen deficiency in 66.3 %, with its frequency higher in patients with diabetes mellitus type 2 (50 % and 26.3 %, respectively). Forty-two men with diabetes mellitus type 2 and acquired androgenic deficit received replacing treatment with testosterone undecanoate. After 2 years from the beginning of treatment, there were the decrease in clinical severity of androgenic deficit, the increase of total and free testosterone levels, and muscle power in the main group compared to the controls. Body mass index, glycated hemoglobin, cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins have decreased as well. Secondary stroke has developed in 3 (7.1 %) patients of the main group and in 5 (16.6 %) controls. The treatment with androgens has a positive effect on risk factors of secondary ischemic stroke. It is an effective method for improvement of social adaptation of men survived after the stroke.

Key words: ischemic stroke, androgen deficiency, diabetes mellitus, testosterone

Введение

Подготовка и реализация федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями», разработанной в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации, была вызвана высокими показателями заболеваемости, инвалидности и смертности, особенно сосудистого генеза. Так, заболеваемость цереброваскулярными болезнями, включая инсульт, составила в 2006 г. 5776 случаев на 100 тыс. населения, а смертность от сосудистых расстройств головного мозга вследствие артериальной гипертензии – 325 случаев на 100 тыс. населения. Программа поставила целью снижение числа сосудистых заболеваний головного мозга, а также увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных [1].

В структуре общей смертности в РФ острые нарушения мозгового кровообращения составляют 21,4 %, а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает показателя 3,2 на 10 тыс. населения, занимая 1-е место среди всех причин первичной инвалидности, при этом лишь 20–22 % выживших больных могут вернуться к работе [2]. Повторные ишемические инсульты, частота развития которых составляет от 13 до 28 % в течение 5 лет, также являются причиной серьезной инвалидизации больных [3].

Вероятность возникновения инсульта у мужчин на 30 % выше, чем у женщин [4]. Полагают, что это связано с развитием у мужчин возрастного дефицита андрогенов [5]. Как правило, мужчины переносят сосудистые катастрофы в более молодом возрасте, чем женщины, у которых, как полагали, до наступления



менопаузы реализуется антисклеротическое действие эстрогенов [6]. Однако результаты Датского национального проекта, в котором приняли участие 40 155 пациентов (20 854 мужчины и 19 301 женщина), перенесших инсульт, убедительно продемонстрировали, что возраст женщин, перенесших инсульт, был значительно старше по сравнению с мужчинами, а выживаемость после инсульта независимо от его тяжести оказалась большей у женщин и увеличивалась с возрастом по сравнению с аналогичной группой мужчин. Исходя из этого, авторы выдвинули гипотезу, что основной причиной «превосходства» женщин в данной патологии является не защитная функция эстрогенов, а прогрессирующий дефицит половых гормонов у мужчин [7].

Данные последних лет подтверждают, что низкий уровень тестостерона является предиктором ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Проспективное наблюдательное исследование, проводившееся в Австралии в течение 3,5 лет, продемонстрировало увеличение количества случаев инсульта или ТИА у мужчин со сниженным уровнем тестостерона, в то время как уровни глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и лютеинизирующего гормона гипофиза не были независимо связаны с развитием данной патологии [8].

Наличие у мужчин сосудистой патологии приводит к развитию синдрома возрастного гипогонадизма гораздо раньше, чем у здорового мужчины [9]. Снижение уровня общего тестостерона (ОТ) отмечено у 45 % пациентов с артериальной гипертонией (АГ), у 66,6 % – при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ, у 70 % – при сочетании ИБС и сахарного диабета (СД) 2-го типа, у 100 % – при сочетании СД, ожирения и ИБС [10], что оказывает несомненное негативное влияние на факторы риска развития цереброваскулярной патологии. Риск развития инсульта резко возрастает при наличии у пациента СД [9]. По результатам статистических исследований последних лет, более 10 % больных СД 2-го типа погибают вследствие нарушения церебрального кровообращения [11]. При этом сам дефицит половых гормонов приводит к развитию инсулинорезистентности, СД и может рассматриваться как компонент метаболического синдрома у мужчин [9].

В то же время влиянию дефицита андрогенов у мужчин на развитие инсульта и его коррекции посвящены лишь единичные работы. Ранее проведенные нами исследования показали высокую распространенность возрастного гипогонадизма у пациентов, перенесших инсульт [12].

Наличие низкого уровня как ОТ, так и свободного тестостерона у мужчин, перенесших инсульт, подтверждено в исследовании Tromso, при этом показано, что причиной развития ишемического инсульта могут

служить морфологические изменения стенок артерий, имеющие место при андрогенном дефиците [13].

В более ранних работах, оценивающих влияние половых гормонов на развитие инсульта, роль тестостерона в развитии нарушений мозгового кровообращения оценивалась как нейтральная [14], что могло быть следствием как оценки лишь ОТ, так и неадекватной лабораторной методики его определения [15]. В то же время в ряде исследований констатировали наличие андрогенного дефицита у мужчин с острой церебральной патологией. В исследовании 144 мужчин с инсультом отмечена обратная зависимость тяжести и размера инсульта и 6-месячной летальности от уровня свободного и ОТ, что не могло объясняться 10 факторами риска инсульта, включая возраст, уровень артериального давления, наличие СД и ИБС, курение и мерцательную аритмию [16].

Клинические исследования подтверждают возможность коррекции препаратами андрогенов, как факторов риска сосудистых заболеваний, а также значимость заместительной терапии в восстановительном периоде перенесенного инсульта, приводящей к увеличению мышечной силы, работоспособности и улучшению качества жизни таких пациентов [17]. Терапия препаратами тестостерона позитивно воздействует на уменьшение зоны инсульта и снижает число эпизодов мерцательной аритмии у пациентов с андрогенным дефицитом, также являющейся фактором риска инсульта [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности приобретенного дефицита андрогенов у мужчин, перенесших ишемический инсульт, и оценка эффективности инъекционной формы тестостерона ундеcanoата у пациентов с андрогенным дефицитом и СД 2-го типа в остром периоде полушарного ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 154 пациента в возрасте от 52 до 69 лет (средний возраст – $61,4 \pm 4,1$ года) с впервые развившимся полушарным ишемическим инсультом. Ишемический характер инсульта диагностировался на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания и подтверждался данными магнитно-резонансного исследования (МРТ). При оценке соматического статуса, помимо общепринятых исследований, определяли индекс массы тела (ИМТ) и уровни среднего систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Для определения тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), при этом в исследование не включали больных с тяжелым инсультом, так как в этих случаях

невозможно было прогнозировать возможность длительного наблюдения. Двигательные нарушения оценивали по 5-балльной шкале, уровень депрессии оценивался по шкале Бека. При исследовании крови определяли гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП). Степень эректильной дисфункции (ЭД) оценивалась по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ).

Исследование андрогенного статуса включало клиническую оценку дефицита андрогенов с использованием стандартной международной анкеты «Опросник симптомов старения мужчины» (AMS), результаты которой оценивались по балльной шкале, и его лабораторное подтверждение. Определялись уровни ОТ (норма – 12–33 нмоль/л), ГСПС (норма – 15–60 нмоль/л); уровень свободного тестостерона вычислялся расчетным методом (нижняя граница нормы – 255 пмоль/л).

В остром периоде всем пациентам назначали стандартную реперфузионную, нейропротективную и антиоксидантную терапию, а также лечебную физкультуру, электрофорез с прозеринном либо серноокислой магнием. В качестве средств вторичной профилактики все больные получали терапию гипотензивными средствами и антиагрегантными препаратами.

В целях изучения влияния терапии андрогенами на факторы риска, течение и исход инсульта у мужчин с СД и приобретенным андрогенным дефицитом во втором этапе исследования приняли участие 72 мужчины, перенесшие ишемический инсульт, разделенные на основную (42 пациента) и контрольную (30 больных) группы. Все пациенты дали информированное согласие на исследование. Пациентам основной группы дополнительно проводилась заместительная терапия тестостерона ундеканоеатом, которую начинали через неделю после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; доза составила 1000 мг внутримышечно; следующая инъекция – через 6 нед, в дальнейшем – через 12 нед в течение 2 лет.

Результаты и обсуждение

Дефицит андрогенов наблюдался у 102 из 154 мужчин с ишемическим инсультом, что составило 66,3 %. У пациентов с СД его распространенность составила 50 %, без СД – 26,3 %. Основная и контрольная группы пациентов, имеющих приобретенный андрогенный дефицит, по возрасту, основным клиническим показателям, андрогенному статусу и данным биохимического исследования крови достоверно не различались (табл. 1).

Через 2 года от начала терапии тестостерона ундеканоеатом в основной группе отмечена положительная динамика клинической симптоматики андрогенного дефицита, достоверно снизился ИМТ, наблюдалось статистически значимое увеличение среднего балла

андрогенного дефицита и уровней ОТ и свободного тестостерона, снижение HbA1c, снижение уровней холестерина, триглицеридов, ЛПНП, уровень ЛПВП достоверно не изменился.

В группе пациентов, не получающих препараты тестостерона, эти показатели достоверно не изменились (табл. 2). Уровни САД и ДАД достоверно снизились в обеих группах, но более отчетливое снижение наблюдалось у пациентов 1-й группы.

Таблица 1. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	62,1 ± 5,4	63,0 ± 4,7
ИМТ, кг/м ²	32,0 ± 3,1	31,8 ± 2,9
САД, мм рт. ст.	169,4 ± 8,5	166,8 ± 7,1
ДАД, мм рт. ст.	94,5 ± 4,5	91,7 ± 3,6
Мышечная сила, баллы	3,5 ± 0,3	3,1 ± 0,4
Уровень депрессии, баллы	21,3 ± 2,7	20,8 ± 3,1
ОТ, нмоль/л	9,2 ± 1,4	9,3 ± 1,6
Свободный тестостерон, пмоль/л	137,4 ± 11,7	142,0 ± 12,4
Средний балл андрогенного дефицита	38,2 ± 2,7	39,1 ± 2,2
Длительность СД, лет	7,1 ± 1,4	6,9 ± 2,4
HbA1c, %	7,2 ± 2,1	6,8 ± 1,2
Холестерин, ммоль/л	6,1 ± 0,6	6,2 ± 0,8
Триглицериды, ммоль/л	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,8	3,6 ± 0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,3

Таблица 2. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп через 2 года от начала терапии

Показатель	1-я группа	p*	2-я группа	p*
ИМТ, кг/м ²	26,4 ± 2,1	0,02	32,3 ± 3,1	> 0,05
САД, мм рт. ст.	129,4 ± 4,2	< 0,001	141,8 ± 5,7	< 0,005
ДАД, мм рт. ст.	77,3 ± 3,5	< 0,005	82,5 ± 3,5	< 0,005
Мышечная сила, баллы	4,1 ± 0,3	< 0,005	3,4 ± 0,1	> 0,05
Уровень депрессии, баллы	14,7 ± 1,8	< 0,001	17,7 ± 0,9	> 0,05
ОТ, нмоль/л	16,2 ± 1,5	< 0,001	8,9 ± 1,8	> 0,05
Свободный тестостерон, пмоль/л	268,4 ± 10,7	< 0,005	138,4 ± 9,2	> 0,05
Средний балл андрогенного дефицита	29,4 ± 3,1	< 0,005	40,1 ± 1,6	> 0,01
HbA1c, %	6,6 ± 1,3	< 0,005	7,7 ± 1,4	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 0,6	< 0,005	6,2 ± 0,8	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,9 ± 0,3	< 0,005	2,4 ± 0,6	> 0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,7	< 0,005	3,4 ± 0,8	> 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	> 0,05	1,0 ± 0,2	> 0,05

* – по сравнению с исходными данными.

Кроме того, у пациентов, получающих терапию тестостероном, достоверно увеличилась мышечная сила, которая в 1-й группе составила $4,1 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), во 2-й группе – $3,4 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными японских ученых, которые измеряли площадь поперечного сечения двуглавой мышцы бедра, а также при помощи специальной шкалы оценивали ее моторную функцию у пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших терапию тестостероном. Уже через 6 нед площадь поперечного сечения двуглавой мышцы бедра увеличилась (на 13,4 % на пораженной стороне, на 14,5 % на здоровой стороне) и оказалась значительно больше, чем в группе контроля (на 3,3 % на пораженной стороне и на 5,2 % на здоровой стороне). При этом наибольшее увеличение произошло у пациентов с наиболее низкой сократительной функцией мышц бедра [19].

Однако степень ЭД, которая оценивалась ретроспективно и составляла до начала исследования $8,7 \pm 1,4$ балла в 1-й группе и $7,8 \pm 1,8$ во 2-й группе, осталась практически на прежнем уровне ($9,3 \pm 1,2$ в 1-й группе и $7,9 \pm 2,0$ балла во 2-й группе) (все – $p > 0,05$). Мы полагаем, что полученные данные подтверждают многофакторность развития ЭД, говорят о длительности существования стеноза пенильных артерий, что является предиктором развития сосудистой, в том числе церебральной патологии [20].

В течение 2 лет повторный ишемический инсульт развился в 1-й группе у 3 (7,1 %) пациентов, во 2-й –

у 5 (16,6 %) мужчин. Вернулись к труду 12 (28,6 %) пациентов основной группы, в контрольной – лишь 2 (6,6 %) пациента.

Заключение

У мужчин, перенесших ишемический инсульт, отмечается высокая распространенность приобретенного дефицита андрогенов, при этом его частота возрастает при наличии у них СД 2-го типа, что позволяет рассматривать дефицит половых гормонов в качестве дополнительного фактора риска развития ишемических сосудистых осложнений. У мужчин, имеющих приобретенный андрогендефицит, его коррекция в остром периоде перенесенного ишемического инсульта тестостерона ундеcanoатом способствует увеличению мышечной силы, работоспособности и улучшению качества жизни. Включение в терапию тестостерона ундеcanoата у мужчин с приобретенным дефицитом андрогенов приводит к статистически значимому снижению артериального давления, уровней холестерина, триглицеридов, ЛПНП, массы тела, улучшает углеводный обмен, но не влияет на тяжесть ЭД. Проведение длительной терапии оказывает несомненный позитивный эффект на факторы риска повторного ишемического инсульта и при отсутствии противопоказаний может эффективно использоваться в их лечении. Лечение андрогенами может быть полезной физиологической мерой в реабилитации выживших после инсульта мужчин и является действенным методом повышения социальной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2006 г. № 1706-р «О Концепции федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)».
2. Скоромец Т.П., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Нервные болезни. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 560 с.
3. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee, 2008. P. 146.
4. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001. 192 с.
5. Morley J.E., Charlton E., Patrick P. et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49(9):1239–42.
6. Sullivan J.M., Fowlkes L.P. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996 Feb;87 (2 Suppl):36S–43S.
7. Olsen T.S., Andersen K.K. Female survival advantage relates to male inferiority rather than female superiority: A hypothesis based on the impact of age and stroke severity on 1-week to 1-year case fatality in 40,155 men and women. *Gend Med* 2010 Aug;7(4):284–95.
8. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *Clin Endocrinol Metab* 2009 Jul;94(7):2353–9.
9. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 239 с.
10. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Дефицит тестостерона и соматическая патология. *Лечащий врач* 2006;10:34–8.
11. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 Suppl5: S1–85.
12. Моргунов Л.Ю., Кривцова Е.В., Бudyлев С.А., Денисова И.А. Коррекция андрогенного дефицита как мера реабилитации у мужчин с сахарным диабетом типа 2, перенесших ишемический инсульт. *Врач скорой помощи* 2011;2:47–51.
13. Dockery F., Bulpitt C.J., Donaldson M. et al. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatr Soc* 2003 Nov;51(11):1627–32.
14. Taggart H., Sheridan B., Stout R.W. Sex hormone levels in younger male stroke survivors. *Atherosclerosis* 1980 Jan;35(1):123–5.
15. Гончаров Н.П., Кацыя Г.В. Современные методы определения тестостерона. Проблемы и их решение. *Андрол и генит хир* 2008;2:27–37.
16. Jeppesen L.L., Jørgensen H.S., Nakayama H. et al. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 Jun;16(6):749–54.



17. Abbasi A., Mattson D.E., Cuisinier M. et al. Hyposomatomedinemia and hypogonadism in hemiplegic men who live nursing homes. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 May;75(5):594–9.

18. Eby G. Testosterone as an atrial fibrillation treatment and stroke preventative in aging men: case histories and

hypothesis. *Med Hypotheses* 2010 Aug;75(2):269–70.

19. Okamoto S., Sonoda S., Tanino G. et al. Change in thigh muscle cross-sectional area through administration of an anabolic steroid during routine stroke rehabilitation in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2011 Feb;90(2):106–11.

20. Batty G.D., Li Q., Czernichow S. et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov 30;56(23):1908–13.