Енина Т. Н., Кузнецов В. А., Солдатова А. М.
Тюменский кардиологический научный центр,
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

Тестостерон и хроническая сердечная недостаточность

В статье обобщены современные данные о взаимосвязи между уровнем тестостерона и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Рассмотрены ключевые публикации, посвященные вопросам распространенности дефицита тестостерона у больных с ХСН, влияния эндогенного и экзогенного тестостерона на сердечно-сосудистую систему, связи уровня тестостерона с тяжестью ХСН, прогнозом и эффективностью интервенционных методов лечения при ХСН.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность; дефицит тестостерона; заместительная терапия тестостероном

Для цитирования Enina T.N., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M. Testosterone and congestive heart failure. Kardiologiia. 2022;62(7):61–67. [Russian: Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М. Тестостерон и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. 2022;62(7):61–67]

Автор для переписки Енина Татьяна Николаевна. E-mail: enina_tn@mail.ru

Несмотря на достижения в области медикаментозной и интервенционной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз при заболевании остается неблагоприятным, что стимулирует интенсивный поиск новых методов лечения. Темой растущего интереса является роль тестостерона в патогенезе и терапии ХСН.

В медицинском сообществе ведется активная дискуссия на тему влияния тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Тестостерон является преобладающим циркулирующим андрогеном с геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые взаимосвязаны и действуют согласованно на многочисленные функции клеток. Геномные действия тестостерона обусловлены его способностью свободно пересекать плазматическую мембрану клеток-мишеней и связываться с ядерными рецепторами андрогенов, вызывая транскрипцию генов и синтез белка. Негеномные эффекты имеют быстрое начало и связаны с взаимодействием с белковыми/рецепторными/ионными каналами плазматической мембраны. Сложные механизмы негеномных эффектов до сих пор до конца не изучены и нуждаются в уточнении. Установлено, что андрогенные рецепторы (АР) высоко экспрессируются в клетках миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая действие тестостерона непосредственно на клеточном уровне. Клеточная среда, в частности окислительно-восстановительный статус, определяет действие тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Высокий уровень окислительного стресса связан с негативными эффектами тестостерона, тогда как низкий окислительный стресс коррелирует с его кардиопротективными эффектами [1]. В эксперименте установлена способность инъекционного тестостерона у самцов крыс увеличивать выработку активных форм кислорода (АФК) за счет увеличения фосфорилирования c-Src, регулятора редокс-чувствительной миграции, экспрессии и активности NADPH-оксидазы [2]. Тестостерон усугубил повреждение сердца вследствие механизма, включающего его превращение в 6-бета-гидрокситестостерон с помощью цитохрома P-4501B1 и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием АФК [3]. Прооксидантное действие тестостерона вследствие повышения уровня АФК приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, сердечной недостаточности. Кардиозащитное антиоксидантное действие тестостерона, вероятно, основано на его превращении в 17-бета-эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает интенсивность перекисного окисления липидов в кардиомиоцитах [4]. В культивируемых миоцитах крыс добавление тестостерона через АР ослабляет от повреждения супероксида, инициирующего гибель клеток посредством активации сигнальных путей NF-каппа-B [5]; вызывает быстрое увеличение внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]$ i) в кардиомиоцитах; повышает активность Na/K-АТФазы, Ca^{2+}-АТФазы [6]. В эксперименте на изолированных аортах самцов крыс и пупочной вены человека был выявлен вазодилатирующий эффект тестостерона через его ядерные и неядерные механизмы путем активации eNOS, модуляции каналов K^+ и Ca^{2+} [7]. Установлена связь низких уровней эндогенного тестостерона с проатерогенным липидным составом крови [8].

До сих пор не достигнуто единое мнение относительно определения дефицита тестостерона у пациентов с ХСН, что обусловлено его сложной ролью в физиологических процессах, значительными внутрииндивидуальными колебаниями, техническими ограничениями его измерений в клинической лаборатории [9]. По данным Балтиморского исследования старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging), для 30–49-летних мужчин характерен уровень тестостерона в пределах 23 нмоль/л, в возрасте 50–79 лет – не выше 17 нмоль/л, а у мужчин старше 80 лет – ниже 15 нмоль/л [10]. В Российской ассоциации эндокринологов [11] и Европейской ассоциации урологов пороговым уровнем тесто-

стерона считается 12,1 нмоль/л, [12], в Американском обществе эндокринологов – менее 10,4 нмоль/л [13].

Известно, что уровни общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин снижаются с возрастом от 0,4 до 2,6% в год, а уровни связывающего половые гормоны глобулина (SHBG) повышаются, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона ≥2% в год. У 6–12% мужчин старше 40 лет имеется клинический дефицит андрогенов [14]. Однако развитие субнормального уровня тестостерона не является универсальным для стареющих мужчин, у 75% из них сохраняются физиологические уровни тестостерона. Дефицит тестостерона встречается у 25% мужчин с ХСН [15]. В исследовании E. A. Jankowska и соавт. [16] среди мужчин с ХСН в возрасте 45 лет или моложе дефицит тестостерона был выявлен у 62%, в возрасте от 46 до 55 лет – у 22%, в возрасте 56 лет и старше – у 36%. Низкие уровни тестостерона отмечены у мужчин с ХСН всех функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Снижению уровня свободного тестостерона при ХСН способствует застой в большом круге кровообращения (печени), который может сопровождается увеличением SHBG.

Противоречивы данные исследований о связи уровня тестостерона с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертностью. В исследовании EPIC-Norfolk в Европе более низкие уровни эндогенного тестостерона были связаны с повышенным риском смерти от ССЗ [17]. Подобные результаты были получены в мета-анализе A. B. Araujo и соавт. [18], в который вошло 18 исследований, включавших 22 тыс. мужчин. В мета-анализе G. Corona и соавт., включавшем 70 исследований, продемонстрирована связь низкого уровня тестостерона и высокого уровня эстрадиола с ССЗ и общей и сердечно-сосудистой смертностью [19]. В работе G. A. Laughlin и соавт. [20] у 794 пожилых мужчин (медиана возраста 73,6 года) из исследования Rancho Bernardo в США наблюдение в течение 20 лет также выявило связь низкого уровня тестостерона (<241 нг/дл) со смертностью от ССЗ. C. Ohlsson и соавт., наблюдая в течение 5 лет 2416 мужчин в возрасте 69–81 года, выявили более низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в группе с уровнем тестостерона в наивысшем квартиле значений (≥19 нмоль/л) [21]. Однако Y. X. Chan и соавт. у 1804 мужчин в среднем возрасте 50,3 года в течение 14,9 года наблюдения не выявили ассоциаций уровня тестостерона и других половых стероидов с событиями, связанными с ССЗ [22]. Подобные результаты в группе 552 мужчин старше 65 лет были получены в работе T. H. Collet и соавт. [23]. Исследование HIMS (The Health In Men Study) выявило у мужчин в возрасте 70–89 лет самую высокую общую смертность и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) при самых низких (0,25–9,82 нмоль/л) и самых высоких (15,79–46,5 нмоль/л) уровнях тестостерона. Самый же низкий риск смерти был зарегистрирован при уровне тестостерона 12,56–15,75 нмоль/л [24]. Выдвигается гипотеза о существовании U-образной кривой циркулирующего тестостерона, более низкие и высокие концентрации которого приводят к большему риску развития ССО и общей смертности, чем средние концентрации [25]. Ассоциация низкого уровня тестостерона с неблагоприятным прогнозом у больных с ХСН отмечена в целом ряде исследований [16, 26, 27]. Установлена связь снижения уровня тестостерона пропорционально тяжести ХСН [16, 28]. Дефицит тестостерона был выявлен у 86% мужчин (средний возраст 58 лет) с терминальной стадией ХСН, требующей имплантации вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) [29]. Однако, несмотря на тяжесть заболевания, не выявлено снижения уровня тестостерона у больных дилатационной кардиомиопатией в возрасте 24–45 лет [30]. Вероятно, прогноз определяет совокупность уровня тестостерона с его активными метаболитами – дигидротестостероном и эстрадиолом. Свидетельством тому является низкая смертность от ИБС у больных со сниженным уровнем тестостерона и высоким уровнем дигидротестостерона [14]. В отношении эстрадиола данные противоречивы [25].

Выявленный дефицит тестостерона у больных с ХСН способствовал опыту терапии тестостероном не только у мужчин, но и у женщин [31], однако эффект от его приема остается неопределенным. Недостатком большинства работ является исследование однократного применения тестостерона или его короткого курса. Установлено, что эффекты эндо- и экзогенного тестостерона могут различаться [32]. Рассматриваются возможные механизмы отрицательного влияния терапии тестостероном у больных с ХСН: снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, возникновение полицитемии, задержка соли и жидкости, повышение уровней гемоглобина, гематокрита и тромбоксана [33], следствием которых могут быть изменения вязкости крови, кровотока, доставки кислорода и тромбообразование. Среди положительных эффектов терапии тестостероном у больных с ХСН обсуждают влияние на реполяризацию желудочков и длительность интервала QT [34, 35], свидетельствующие о потенциально важной роли тестостерона в качестве антиаритмического агента. Довольно противоречивы данные литературы о связи уровня тестостерона с фибрилляцией предсердий (ФП), являющейся частым нарушением ритма сердца у больных с ХСН. В исследовании FINRISK (обследование населения Финляндии по факторам риска развития хронических неинфекционных заболеваний), в котором в течение 13,8 года наблюдались 7 892 человека в возрасте 25–74 лет, была установлена связь низких уровней тестостерона с повышенным риском развития ФП у мужчин, в то время как у женщин низкие уровни тестостерона играли защитную роль [36]. Однако исследование ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities study),

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(7). DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n1242

в котором в течение 13,7 года наблюдались 9282 участника (средний возраст 63 года), выявило наибольшее число случаев ФП у мужчин с высоким квартилем тестостерона [37]. Тенденция к более высокой частоте развития ФП (p=0,064) и большая распространенность операции радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения (p=0,014) были отмечены нами у мужчин (средний возраст 54,8±9,6 года) с устройствами для ресинхронизирующей терапии (РТ) и уровнем тестостерона ≥13,8 нмоль/л по сравнению с группой с уровнем <13,8 нмоль/л [38]. Противоречивость результатов подчеркивает неоднозначную роль тестостерона в генезе аритмий и необходимость проведения исследований с учетом многофакторной природы их возникновения.

Особый интерес вызывают работы, свидетельствующие об адреномодулирующем эффекте терапии тестостероном. Симпатическая гиперактивация является ключевым звеном патогенеза ХСН, изначально направленным на поддержание сократительной способности сердца. Однако хроническая адренергическая стимуляция сопровождается снижением инотропного резерва сердца вследствие изменения бета-адренорецепции (бета-АР). В здоровом сердце отношение бета-1-АР к бета-2-АР равно 4:1. Развитие ХСН сопровождается десенсибилизацией и снижением плотности бета-1-АР (около 50%), увеличением плотности бета-2-АР [39], сверхэкспрессия которых приводит к интерстициальному фиброзу, рассматриваемому в качестве основного проаритмического субстрата. Фармакологическая блокада бета-2-АР снижает частоту развития опасных для жизни нарушений ритма сердца [40]. В крысиной модели сердечной недостаточности терапия тестостероном в течение 4 нед оказывала модулирующее влияние на бета-адренергическую систему сердца у кастрированных крыс, вызывая экспрессию уровней бета-2-АР, подавляя экспрессию уровней бета-3-АР и не изменяя экспрессию уровней бета-1-АР [41]. Вероятно, у больных с ХСН с исходной сверхэкспрессией бета-2-АР терапия тестостероном вследствие дополнительной бета-2-адренергической стимуляции может сопровождаться ремоделированием внеклеточного матрикса с чрезмерным отложением коллагена и последующим развитием желудочковых аритмий, внезапной смерти. Известно, что симпатическая гиперактивация при ХСН характеризуется повышенными уровнями циркулирующих катехоламинов [42]. В исследовании Y. Han и соавт. [43] через 8 нед после кастрации крыс с сердечной недостаточностью, вызванной изопротеренолом, было отмечено усугубление симпатической дисфункции в виде повышенного уровня норэпинефрина в плазме крови, снижения содержания в миокарде норэпинефрина и белка тирозингидроксилазы (ТН). Терапия тестостероном вызывала снижение уровня норэпинефрина в плазме крови, увеличение его уровня в миокарде и плотности нервных волокон, меченных ТН, а также повышение экспрессии белка ТН в миокарде. Выявленные нейропротективные эффекты тестостерона свидетельствуют о важной модулирующей способности андрогенов и предполагают потенциальные положительные возможности тестостерона в лечении больных с ХСН. Однако, учитывая выявленную в исследовании G. Vergaro и соавт. [44] гетерогенность измененной симпатической регуляции у больных с систолической ХСН, можно предположить различные влияния терапии тестостероном на симпатическую активность, зависящие от исходной степени ее дисфункции. В связи с этим терапия тестостероном создает потенциальную проблему безопасности для больных с ХСН и является спорной.

В оценке эффективности терапии тестостероном у больных с ХСН часто используется оценка толерантности к физической нагрузке. Противоречивость результатов исследований в различных мета-анализах не позволяет сделать однозначных выводов. В мета-анализе M. Toma и соавт. (2012) [45] проанализированы 4 рандомизированных контролируемых исследования, в которых сообщалось о положительном влиянии 52-недельной терапии тестостероном в виде внутримышечных инъекций и пластырей на физическую нагрузку у пациентов с ХСН. Однако в более позднем мета-анализе J. Tao и соавт. (2020) [46], включавшем 8 исследований со средним периодом наблюдения 6,2 мес, не выявлено связи различных форм терапии тестостероном со значительным улучшением физической нагрузки, качества жизни и клиническими исходами у пациентов с ХСН с базовым уровнем тестостерона более или менее 10 нмоль/л. Дополнительный анализ подгрупп по уровню тестостерона в конечной точке исследования показал улучшение переносимости физической нагрузки и снижение ФК по классификации NYHA у мужчин с уровнем тестостерона более 25 нмоль/л в отличие от пациентов с уровнем тестостерона менее 25 нмоль/л. Терапия тестостероном не влияла на фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) и уровень натрийуретического пептида типа B в сыворотке крови, но сопровождалась повышением систолического артериального давления (САД) [46]. Известно, что низкое САД является предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН [47], в связи с чем его повышение может быть потенциально полезным вследствие терапии тестостероном у больных с ХСН. Однократное пероральное применение 60 мг тестостерона в исследовании P.J. Pugh и соавт. [48] у 12 больных с ХСН со средним уровнем тестостерона 14,1 нмоль/л сопровождалось снижением периферического сосудистого сопротивления и улучшением сердечного выброса. Выявленное различие эффектов однократного и длительного применения тестостерона при ХСН требует тщательного исследования с учетом гетерогенности измененных механизмов развития заболевания. Вероятно, терапию тестостероном необходимо рассматривать в рамках множественных гормональных нарушений, характерных для ⅓ популяции больных с ХСН и связанных с неблагоприятным прогнозом [49]. В работе A. Salzano

и соавт. [50] у 5 больных с ХСН с дефицитом тестостерона и гормона роста комбинированная гормонозаместительная терапия (подкожные инъекции соматотропина в дозе 0,012 мг/кг каждый второй день и внутримышечные инъекции 1000 мг тестостерона каждые 3 мес) в течение 1 года сопровождалась улучшением работы скелетных мышц, вероятно, вследствие периферической вазодилатации, улучшения доставки кислорода к скелетным мышцам, снижения резистентности к инсулину, однако не влияла на структуру ЛЖ.

Ввиду противоречивости результатов терапии тестостероном особое внимание уделяется работам с негативными результатами. Опубликовано 4 статьи с сообщением о повышении риска развития ССО на фоне терапии тестостероном. Исследование TOM (Testosterone in Older Men with Mobility Limitation) в 2010 г. было прекращено досрочно из-за более высокой частоты развития ССО в группе лечения тестостероном [51]. В исследование были включены 209 мужчин в среднем возрасте 74 года с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови от 100 до 350 нг/дл или свободного тестостерона менее 50 пг/мл. Среди участников исследования отмечена высокая частота выявления артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета, ХСН. Участники исследования получили довольно высокие дозы тестостерона (10 г трансдермального геля, содержащего 100 мг тестостерона). После 6 мес наблюдения у 23 пациентов в группе терапии тестостероном против 5 в группе плацебо имелись ССО. В работе R. Vigen и соавт. кумулятивные исходы (смертность от всех причин, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) составили 19,9% в группе, не принимавшей тестостерон, против 25,7% в группе терапии тестостероном (трансдермально и инъекционно) с абсолютной разницей в риске 5,8% (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–13,1) [52]. W.D. Finkle и соавт. [53] сообщили о повышении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда и инсульта у мужчин, получающих тестостерон трансдермально и перорально. В мета-анализ L. Xu и соавт. [32] были включены 27 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований по оценке терапии различными формами тестостерона продолжительностью 12 нед и более у 2 994 мужчин. В исследованиях, не финансируемых фармацевтической промышленностью, риск развития ССО на фоне терапии тестостероном был выше (отношение шансов – ОШ 2,06 при 95% ДИ 1,34–3,17), чем в финансируемых (ОШ 0,89 при 95% ДИ 0,50–1,60). Несмотря на отсутствие четкого понимания взаимосвязи между андрогенами и ССЗ, отмечены рост интереса к терапии тестостероном и увеличение продаж его препаратов. С 2000 по 2011 г. 41 страна, в том числе США, Канада, Великобритания и Австралия, увеличили объем продаж препаратов тестостерона в 12 раз – от 150 млн долларов в 2000 г. до 1,8 млрд долларов в 2011 г. [54]. Исследования с повышенным риском развития ССО на фоне терапии тестостероном были подвергнуты серьезной критике. В 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), проанализировав более 100 исследований, опубликовало сообщение о безопасности терапии тестостероном, однако призвало к осторожности в связи с потенциальным риском увеличения частоты развития ССЗ [55].

Единичные работы посвящены изучению взаимосвязи уровня тестостерона с эффективностью интервенционных методов лечения при ХСН. В работе E. Simsek и соавт. [56] только у 31,6% мужчин с ХСН (средний возраст 51,7±11 лет) до имплантации LVAD были выявлены уровни общего и свободного тестостерона ниже нормы. В течение периода наблюдения (355±268 дней) умерли 31% пациентов. Многофакторный анализ показал независимую связь низкого уровня общего и свободного тестостерона с худшей выживаемостью. Однако в работе отсутствовала оценка уровня тестостерона в динамике. Вероятно, на фоне модулирующего влияния LVAD в конечной точке исследования уровни тестостерона могли отличаться от исходных. В исследовании A. Nguyen и соавт. [29] у 86% мужчин и 39% женщин с LVAD (средний возраст 58 лет) был выявлен низкий уровень свободного тестостерона, у 75% имелась инсулинорезистентность, а у 44% – нарушение функции щитовидной железы. Нормальным метаболическим статусом (МС) считалось сочетание уровня гликированного гемоглобина <5,7%, уровня тиреотропного гормона <4,0 мкЕ/мл и свободного тестостерона >90 пг/мл у мужчин или >3 пг/мл у женщин. В течение 1–3 мес у мужчин распространенность нормальных уровней свободного тестостерона увеличилась с 19,3 до 35,5% (p<0,001) в отсутствие изменений у женщин. Частота нормального МС увеличилась с 1,8 до 21,4% (p<0,001), что было связано с лучшей выживаемостью через 1 год (92% против 54% в группе без нормального МС; p=0,04). Выживаемость в группе с низким уровнем свободного тестостерона была выше и составила 69% против 53% в группе с нормальным уровнем, хотя различия были статистически незначимыми. Результаты исследования свидетельствуют об обратимости метаболических нарушений и модулирующем влиянии LVAD на стероидогенез, метаболическую дисфункцию. Ранее нами была установлена ассоциация уровня общего тестостерона с эффективностью РТ [38]. Большее число ответивших на лечение (30% против 25%) и суперреспондеров ответивших (56,7% против 25%; p=0,007) было отмечено среди мужчин с уровнем тестостерона ≥13,8 нмоль/л, что свидетельствует о важной физиологической роли тестостерона в генезе ХСН и ответе на РТ.

Заключение

Таким образом, дефицит тестостерона при ХСН, вероятно, необходимо рассматривать в рамках полигормональной недостаточности и метаболической дисфункции, опре-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(7). DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n1242

Эликвис® апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП[1*]

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасающих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»[2]

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания**: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие**: частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы**: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

* По сравнению с варфарином[1]. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК. [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS[3-5]. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10[3-5].

1. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. **2.** Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: https://prattlibrary.cchmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine (дата обращения – 22.12.2020). **3.** IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. **4.** IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. **5.** NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральный антикоагулянт, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **ПОАК** – прямой оральный антикоагулянт, **АВК** – антагонист витамина К.

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

деляющих тяжесть заболевания. Безопасность терапии тестостероном у больных с ХСН остается спорной и неопределенной. Представляется особенно важным базовый уровень тестостерона, дефицит которого имеет большое прогностическое значение. Теоретически терапия тестостероном может быть эффективной только у пациентов с его дефицитом. Однако нет уверенности в том, что длительная терапия будет прогностически благоприятной. Выявленные адреностимулирующие эффекты тестостерона требуют тщательного обследования пациентов и наблюдения в динамике. Не изучено модулирующее влияние на стероидогенез имплантируемых устройств. У больных с нормальным исходным уровнем тестостерона благоприятный ответ на имплантацию устройств РТ может быть подобен длительной гормонозаместительной терапии, прогностическая значимость которой неизвестна. Необходимы дальнейшие крупные исследования с длительным периодом наблюдения.

Финансирование

Статья никем не была профинансирована.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. Redox Biology. 2020;31:101490. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101490
2. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, Montezano AC, Callera GE, Laurindo FR et al. Testosterone Induces Vascular Smooth Muscle Cell Migration by NADPH Oxidase and c-Src–Dependent Pathways. Hypertension. 2012;59(6):1263–71. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620
3. Pingili AK, Kara M, Khan NS, Estes AM, Lin Z, Li W et al. 6β-Hydroxytestosterone, a Cytochrome P450 1B1 Metabolite of Testosterone, Contributes to Angiotensin II–Induced Hypertension and Its Pathogenesis in Male Mice. Hypertension. 2015;65(6):1279–87. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396
4. Zhang L, Wu S, Hong L, Xing X, Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. Molecular Medicine Reports. 2011;11:1183–1188. DOI: 10.3892/mmr.2011.539
5. Xiao F-Y, Nheu L, Komesaroff P, Ling S. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF-κB signalling pathways. Life Sciences. 2015;133:45–52. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.009
6. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. Frontiers in Neuroendocrinology. 2008;29(2):169–81. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.10.005
7. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2020;196:105496. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105496
8. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. Clinical Lipidology. 2015;10(3):251–8. DOI: 10.2217/clp.15.10
9. Coward R, Carson C, McBride J. Diagnosis and management of testosterone deficiency. Asian Journal of Andrology. 2015;17(2):177–86. DOI: 10.4103/1008-682X.143317
10. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(2):724–31. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7219
11. Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V., Terehova A.L., Zilov A.V., Ladygina D.O. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2017;20(2):151–60. [Russian: Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зилов А.В., Ладыгина Д.О. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Сахарный диабет. 2017;20(2):151-60]. DOI: 10.14341/7884
12. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A et al. EAU Guidelines on Sexus and Reproductive Health. Av. at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf. 2020.
13. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(5):1715–44. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
14. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex Steroids and All-Cause and Cause-Specific Mortality in Men. Archives of Internal Medicine. 2007;167(12):1252–60. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1252
15. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. European Cardiology Review. 2019;14(2):103–10. DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1
16. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, Banasiak W, Ponikowski P. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. Kardiologia Polska. 2014;72(5):403–9. DOI: 10.5603/KP.a2014.0025
17. Khaw K-T, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation. 2007;116(23):2694–701. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005
18. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(10):3007–19. DOI: 10.1210/jc.2011-1137
19. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. European Journal of Endocrinology. 2011;165(5):687–701. DOI: 10.1530/EJE-11-0447
20. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(1):68–75. DOI: 10.1210/jc.2007-1792
21. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK et al. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(16):1674–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.019
22. Chan YX, Knuiman MW, Hung J, Divitini ML, Beilby JP, Handelsman DJ et al. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17-97 years. Clinical Endocrinology. 2016;85(4):575–82. DOI: 10.1111/cen.13089
23. Collet T-H, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD et al. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study. Journal of the Endocrine Society. 2020;4(5):bvaa038. DOI: 10.1210/jendso/bvaa038
24. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP et al. In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated With Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestoster-

one With Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(1):E9–18. DOI: 10.1210/jc.2013-3272
25. Yeap B. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. Asian Journal of Andrology. 2018;20(2):109–14. DOI: 10.4103/aja.aja_50_17
26. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi L-W et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. Journal of Thoracic Disease. 2016;8(5):E269–77. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.39
27. Yoshihisa A, Suzuki S, Sato Y, Kanno Y, Abe S, Miyata M et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. The American Journal of Cardiology. 2018;121(11):1321–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052
28. Mehra MR. Fat, Cachexia, and the Right Ventricle in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(18):1671–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.021
29. Nguyen AB, Imamura T, Besser S, Rodgers D, Chung B, Raikhelkar J et al. Metabolic Dysfunction in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices Patients and Outcomes. Journal of the American Heart Association. 2019;8(22):e013278. DOI: 10.1161/JAHA.119.013278
30. Naderi N, Heidarali M, Barzegari F, Ghadrdoost B, Amin A, Taghavi S. Hormonal Profile in Patients With Dilated Cardiomyopathy. Research in Cardiovascular Medicine. 2015;4(3):e27631. DOI: 10.5812/cardiovascmed.27631v2
31. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(16):1310–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.090
32. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC medicine. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108
33. König CS, Balabani S, Hackett GI, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone Therapy: An Assessment of the Clinical Consequences of Changes in Hematocrit and Blood Flow Characteristics. Sexual Medicine Reviews. 2019;7(4):650–60. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.01.003
34. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. The American Journal of Cardiology. 2003;92(10):1241–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.044
35. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC et al. Effects of testosterone on the Q-T Interval in older men and older women with chronic heart failure. International Journal of Andrology. 2011;34(5 Pt 2):e415–21. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x
36. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, Ojeda F, Berisha F, Schulte-Steinberg B et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women – results from the FINRISK study. European Journal of Preventive Cardiology. 2018;25(11):1133–9. DOI: 10.1177/2047487318778346
37. Berger D, Folsom AR, Schreiner PJ, Chen LY, Michos ED, O'Neal WT et al. Plasma total testosterone and risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Maturitas. 2019;125:5–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.015
38. Enina T.N., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Petelina T.I., Krinochkin D.V., Dyachkov S.M. et al. Relationship between levels of sex hormones and response to cardiac resynchronisation therapy in men. Kardiologiia. 2018;58(S7):24–35. [Russian: Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Дьячков С.М. и др. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология. 2018;58(S7):24–35]. DOI: 10.18087/cardio.2464
39. Lucia C de, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac β-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904
40. Nguyen M-N, Kiriazis H, Ruggiero D, Gao X-M, Su Y, Jian A et al. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β_2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015;309(5):H946–57. DOI: 10.1152/ajpheart.00405.2015
41. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J et al. Testosterone modulation of cardiac β-adrenergic signals in a rat model of heart failure. General and Comparative Endocrinology. 2011;172(3):518–25. DOI: 10.1016/j.ygcen.2011.04.019
42. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1984;311(13):819–23. DOI: 10.1056/NEJM198409273111303
43. Han Y, Fu L, Sun W, Cao J, Xie R, Zhou P et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. European Journal of Pharmacology. 2009;619(1–3):68–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.07.023
44. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, Ghionzoli N, Arzilli C, Zyw L et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. International Journal of Cardiology. 2019;296:91–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.040
45. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure: A Meta-Analysis. Circulation: Heart Failure. 2012;5(3):315–21. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965632
46. Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone Supplementation in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Frontiers in Endocrinology. 2020;11:110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110
47. Schmid FA, Schlager O, Keller P, Seifert B, Huang R, Fröhlich GM et al. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19(7):837–42. DOI: 10.1002/ejhf.805
48. Pugh P, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. European Heart Journal. 2003;24(10):909–15. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00083-6
49. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, Ferrara F, Bobbio E, Sirico D et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. International Journal of Cardiology. 2015;184:421–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.055
50. Salzano A, Marra AM, Arcopinto M, D'Assante R, Triggiani V, Coscioni E et al. Combined effects of growth hormone and testosterone replacement treatment in heart failure. ESC Heart Failure. 2019;6(6):1216–21. DOI: 10.1002/ehf2.12520
51. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. New England Journal of Medicine. 2010;363(2):109–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485
52. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM et al. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. JAMA. 2013;310(17):1829. DOI: 10.1001/jama.2013.280386
53. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. PLoS ONE. 2014;9(1):e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805
54. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93(1):83–100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
55. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. FDA. 2019; [Av. at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due]
56. Simsek E, Kilic S, Kemal HS, Nalbantgil S, Ozturk P, Yildirim I et al. Effect of Testosterone Level on Mortality in Patients With Left Ventricular Assist Device. Transplantation Proceedings. 2019;51(10):3418–23. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.07.028