

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТАМОКСИФЕНУ РАЗОМ З АЄВІТОМ ПРИ ТЕРАПІЇ ГІПОАНДРОГЕННОГО ВАРІАНТУ НЕПЛІДНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ

Кожем'яка В. А., Бондаренко В. О., Мінухін А. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

На сьогодні приблизно у 30–40 % випадків чоловічої неплідності очевидних причин порушення сперматогенезу, а також суттєвих змін концентрації гормонів не спостерігається. Такий стан визначається як ідіопатична неплідність, коли відповідна терапевтична стратегія відсутня [1]. Деякі дослідники знаходять ідіопатичний дефект сперми навіть частіше, у 82 % випадків олігоастенозооспермії (ОАстЗС) [2]. При цьому призначаються андрогени, антиестрогени, вітаміни, антиоксиданти, мікроелементи, інгібітори ароматази [1, 3]. До антиестрогенів належать кломіфен цитрат та тамоксифен, які блокують рецептори естрогенів у гіпоталамусі, стимулюють секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону та, відповідно, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та тестостерону (Т) [4, 5]. У той же час застосування антиестрогенів може привести й до зростання рівнів естрадіолу (Е₂) та глобуліну, що зв'язує статеві гормони [6, 8].

Стосовно ефективності антиестрогенів при терапії ідіопатичних патоспермій у чоловіків існують неоднозначні уявлення. Деякі автори після застосування тамоксифену протягом трьох місяців у дозі 20 мг на добу відзначають суттєві позитивні зміни, коли відбувається зростання концентрації сперматозоїдів в еякуляті та посилення їх рухливості [5, 8, 9]. Інші дослідники вказують, що терапія ідіопатичної неплідності антиестрогенами сприяє тільки збільшенню кіль-

кості сперматозоонів у сім'яній рідині [1, 9], при цьому більш ефективно, коли тамоксифен призначали пацієнтам з нормогонадотропною олігозооспермією (ОЗС) [10].

Між тим, проведений в останні роки аналіз ефективності терапії ідіопатичних патоспермій із застосуванням антиестрогенів вказує на відсутність даних стосовно вірогідних позитивних змін після терапії ідіопатичної неплідності кломіфеном та тамоксифеном [3, 11]. Крім того, деякі автори вказують, що незважаючи на наявність стимуляції продукції гормонів системи гіпофіз-гонади при використанні антиестрогенів, це не призводить до підвищення фертильності у чоловіків з ідіопатичною ОАстЗС [12].

На наш погляд, такі розбіжності відомостей про терапевтичну ефективність антиестрогенів при лікуванні ідіопатичних патоспермій пов'язані з відсутністю аналізу її стосовно базових показників рівню Т до призначення препаратів. Між тим, наші дані свідчать, що у третини чоловіків з ідіопатичною гіпофертильністю існує зниження його в межах граничних значень на рівні 8,0–12,0 нмоль/л [13], тобто існують лабораторні ознаки андрогенодефіцитного статусу. Ймовірно, що стимуляція утворення Т у даного контингенту осіб при застосуванні антиестрогенів може більш суттєво впливати на фертилізаційні показники сперми. Крім того, підсилення секреції Е₂ при лікуванні антиестрогенами мо-

же також негативно впливати на сперматогенез [14]. Тому доцільно їх застосовувати з препаратами, що мають антиестрогенні властивості або призводять до зміни гормонального балансу у бік андрогенної активності. До такого препарату можна віднести аевіт, який складається з вітамінів А та Е. Вітамін А, крім того, що підсилює клітинну регенерацію ячок, в тому числі і сперматогенного епітелію [4], є інгібіто-

ром естрогенів, а вітамін Е — синергістом андрогенів [15].

Враховуючи дані передумови, метою нашого дослідження було визначення особливостей змін параметрів еякуляту, а також рівнів у сироватці крові гормонів системи гіпофіз-гонади під впливом терапії тамоксифеном разом з аевітом ідіопатичних патоспермій у чоловіків при наявності у них лабораторних ознак андрогенодефіциту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення гормонотерапевтичної терапії було відібрано 25 чоловіків з ідіопатичною неплідністю віком від 22 до 44 років. Критеріями включення в дослідження були не відповідні нормі ВООЗ параметри спермограм. При цьому у більшості пацієнтів (56%) визначалась ОАстЗС, коли були знижені як показники концентрації сперміїв, так і їх рухливість. У 32% обстежених спостерігалась астенозооспермія (АстЗС) — зниження рухливості сперматозоїдів, у 12% була констатована ОЗС — зменшення концентрації сперміїв в мілілітрі еякуляту. В усіх хворих рівні Т в крові були в межах граничних значень, коливались від 8,8 до 11,9 нмоль/л.

Чоловікам з патосперміями призначали гормонотерапевтичну схему лікування, яка складалася з 20 мг тамоксифену (по 10 мг двічі на добу) та аевіту по одній капсулі двічі на добу. Лікування призначалося протягом трьох місяців. До лікування, через один та

три місяці проведення терапії, крім оцінки параметрів спермограм, вимірювали вміст фруктози в еякуляті [6]. У даного контингенту до та через місяць лікування також проводили дослідження рівнів Т, Е₂, ЛГ та ФСГ в крові за допомогою наборів для імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів з використанням пакету програм Statistica (Stat Soft Inc., версія 7.0). Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували t критерій Стюдента. При цьому дані, наведені як середнє значення і похибка середньої ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Для порівняння параметрів з ненормальним розподілом використовували критерій Манна-Уїтні, коли дані наведені як медіани та квартилі (25-й та 75-й). Застосовували також метод χ^2 . Різниця вважалась вірогідною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування комплексної терапії протягом одного місяця призвело до вірогідного зростання частки активно рухливих клітин (табл. 1). Це відбувалося на тлі суттєвого збільшення вмісту у сім'яній рідині фруктози, яка є андрогензалежним показником еякуляту та забезпечує енергією сперматозоїди [4, 6], зміни інших параметрів спермограм не спостерігались.

Необхідно зазначити, що активація рухливості сперміїв та збільшення утворення фруктози ймовірно обумовлені посиленням

секреції Т, яке відбувалося після лікування протягом місяця (табл. 2). При цьому суттєво підвищувався і рівень Е₂. Це збігається з даними літератури, які свідчать, що застосування тамоксифену при терапії неплідності у чоловіків стимулює секрецію не тільки Т, але й Е₂ [7, 8, 12]. Збільшення рівня ЛГ та співвідношення Т/Е₂, були незначущим ($P < 0,05$).

Проведене лікування протягом трьох місяців призвело не тільки до суттєвого посилення рухливості сперматозоїдів, але

Динаміка параметрів спермограм та концентрації фруктози в еякуляті у чоловіків з гіпоандрогенним статусом під впливом терапії тамоксифеном разом з аевітом

Група	n	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Вірогідність змін	
					P ₁	P ₂
Об'єм еякуляту, мл						
До терапії	25	3,8	2,8	5,0		
Через місяць	25	3,6	2,6	5,0	> 0,05	
Через три місяці	25	3,7	3,0	4,8		> 0,05
Концентрація спермій, млн/мл						
До терапії	25	12,0	6,0	25,0		
Через місяць	25	18,0	14,0	32,0	> 0,05	
Через три місяці	25	28,0	16,0	41,0		< 0,01
Рухливість, % рухливих клітин						
До терапії	25	30,0	20,0	40,0		
Через місяць	25	40,0	30,0	45,0	> 0,05	
Через три місяці	25	50,0	43,8	56,0		< 0,005
Частка активно рухливих клітин, %						
До терапії	25	14,0	7,0	19,0		
Через місяць	25	21,0	12,0	27,0	< 0,05	
Через три місяці	25	25,5	19,5	30,4		< 0,01
Патологічно змінені форми, %						
До терапії	25	71,0	60,0	80,0		
Через місяць	25	67,0	50,0	73,0	> 0,05	
Через три місяці	25	65,6	50,0	75,0		> 0,05
Концентрація фруктози, ммоль/л						
До терапії	25	10,5	8,7	12,6		
Через місяць	25	13,7	11,1	17,4	< 0,01	
Через три місяці	25	17,4	13,2	21,7		< 0,001

Примітка. P₁ — вірогідність змін через місяць лікування порівняно з показниками до терапії; P₂ — вірогідність змін через три місяці лікування порівняно з показниками до терапії.

й до вірогідного збільшення концентрації сперматозоїдів (табл. 1). При цьому продовжувалося зростання вмісту фруктози у сім'яній рідині. Це може свідчити про активацію секреції Т під впливом терапії протягом трьох місяців.

Необхідно зазначити, що по завершенні лікування у 36 % пацієнтів відбувалася нормалізація усіх параметрів спермограм згідно критеріїв ВООЗ. Аналіз методом χ^2 встановив, що у чоловіків з ідіопатичними патосперміями при констатації лабора-

торних ознак андрогенодефіциту існує вірогідне зростання частоти нормозооспермії (НЗС) після застосування даної гормонотерапії ($\chi^2 = 6,05$, $P < 0,05$).

Між тим, була встановлена відповідна залежність цих позитивних змін параметрів спермограм від базових величин показника реалізації дії ЛГ на клітини Лейдига — відношення Т до ЛГ. У разі, коли величини його до лікування перевищували 2,0, то частота нормалізації усіх параметрів спермограм складала 60 %. Коли це відношення було

Таблиця 2

Рівні статевих та гонадотропних гормонів та їх співвідношень у неплодних чоловіків з гіпоандрогенним статусом через місяць терапії тамоксифеном разом з аевітом

Показник	До терапії, n = 25		Після терапії, n = 25		P
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	s	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	s	
ФСГ, МО/л	6,7 ± 0,9	4,3	6,8 ± 0,6	2,8	> 0,05
ЛГ, МО/л	6,0 ± 0,6	3,0	6,9 ± 0,5	2,6	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	10,4 ± 0,2	1,0	14,6 ± 0,8	4,0	< 0,001
Естрадіол, нмоль/л	0,19 ± 0,01	0,04	0,22 ± 0,01	0,04	< 0,05
Співвідношення, Т/ЛГ	2,49 ± 0,42	2,11	2,46 ± 0,25	1,25	> 0,05
Співвідношення, Т/Е ₂	60,70 ± 3,2	16,1	72,1 ± 5,8	29,1	> 0,05

Примітка. P — вірогідність змін порівняно з показниками до терапії.

Таблиця 3

Частота нормалізації параметрів спермограм під впливом терапії в залежності від величин відношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону до лікування

Характеристика спермограм	Співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону			
	менше 2,0 (n = 15)		більше 2,0 (n = 10)	
	До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії
Патоспермії	100 % (n = 15)	80 % (n = 12)	100 % (n = 10)	40 % (n = 4)
Нормозооспермія	—	20 % (n = 3)	—	60 % (n = 6)

меншим за 2,0, то НЗС відзначалась після лікування тільки у 20 % пацієнтів (табл. 3).

Коли до терапії існувала достатня чутливість яєчок до дії ЛГ (відношення Т/ЛГ більше 2,0) частота нормалізації всіх параметрів спермограм була значущою ($\chi^2 = 5,95$; $P < 0,05$). При зниженні цього відношення менше 2,0 частота реєстрації НЗС після лікування не набувала статистичної значущості ($\chi^2 = 1,49$; $P < 0,05$).

У осіб з коефіцієнтом Т/ЛГ більше 2,0, коли відмічається суттєве зростання частоти нормалізації усіх параметрів спермограм, існує більш значна стимуляція секреції Т та ЛГ, приріст яких після місяця терапії склав 52,4 та 57,6 %, відповідно. Якщо базові ве-

личини Т/ЛГ були меншими за 2,0, приріст їх після застосування тамоксифену разом з аевітом протягом місяця склав лише 20,2 та 6,5 %. При цьому зростання секреції ФСГ (на 19,6 %) відбувалося лише у хворих з достатньою реалізацією дії ЛГ на сім'яники (Т/ЛГ < 2,0). У осіб з коефіцієнтом Т/ЛГ меншими за 2,0 рівень ФСГ в крові зменшувався через місяць застосування терапії на 7,1 %. Такі зміни гормонального статусу свідчать, що у чоловіків із співвідношенням Т до ЛГ, більшими за 2,0, дана терапія сприяє більш суттєвій активації секреції гормонів системи гіпофіз-гонади, що є передумовою її позитивного впливу на сперматогенез у чоловіків з ідіопатичними патосперміями.

ВИСНОВКИ

1. Призначення гормономодулюючої терапії, яка складається з тамоксифену та аевіту, чоловікам з ідіопатичними патосперміями та граничними рівнями тестостерону в крові протягом трьох місяців призводить до суттєвого зростання концентрації сперматозоїдів в еякуляті та посилення їх рухливості. Ці позитивні зміни відбуваються на тлі суттєвої стимуляції секреції тестостеро-

ну та збільшення вмісту фруктози у сім'яній рідині.

2. Частота нормалізації усіх параметрів спермограм після завершення гормономодулюючої терапії ідіопатичних патоспермій значно більша, коли до лікування співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону перевищує 2,0.

ЛІТЕРАТУРА

1. Medical treatment to improve sperm quality [Text] / A. M. Isidori, C. Pozza, D. Gianfrulli [et al.] // Reproductive Bio Medicine Online. — 2006. — Vol. 12, Comp.1. — P. 23–33.
2. Chatterjee S. Medical management of male infertility [Text] / S. Chatterjee, R. G. Chowdury, B. Khan // J. Indian. Mes. Assoc. — 2006. — Vol. 104, № 2. — P. 76–77.
3. Kumar R. Drug therapy for idiopathic male infertility: rational versus evidens [Text] / R. Kumar, G. Gantam, N. P. Gupta // J. Urol. — 2006. — Vol. 176, № 4, Pt. 1. — P. 1307–1312.
4. Сапсай В.И. Мужское бесплодие [Текст] / В.И. Сапсай, Л.П. Имшинецкая, А.В. Сапсай; под ред. И.И. Горпинченко. — К.: Аврора плюс, 2005. — 84 с.
5. Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen [Text] / C. Brigante, G. Motta, F. Tusi [et al.] // Acta Europ. Fertil. — 1985. — Vol. 16, № 5. — P. 361–364.
6. Михайличенко В. В. Бесплодие у мужчин [Текст]: руководство по андрологии / В. В. Михайличенко; под ред. О. Л. Тиктинского. — Л.: Медицина, 1990. — С. 297–335.
7. Improvement in semen quality in infertility males after treatment with tamoxifen [Text] / D. I. Levis-Jones, R. V. Lynch, D. C. Machin [et al.] // Andrologia. — 1987. — Vol. 19, № 1. — P. 86–90.
8. Hormonal changes in tamoxifen treated men with idiopathic oligozoospermia [Text] / R. Hampl, J. Heresova, J. Sulcova [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 92, № 2. — P. 211–216.
9. Push H. H. Ergebnisse niedrig — dosierter Therapie mit Clomiphen ziträt bei oligozoospermie [Text] / H. H. Push, J. Yaas, P. Pürstner // Andrologia. — 1986. — Vol. 18, № 1. — P. 561–566.
10. Treatment of idiopathic and postvaricoceleotomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrat [Text] / T. C. Kadioglu, I. T. Koksall, M. Tunc [et al.] // BJU Int. — 1999. — Vol. 83, № 6. — P. 646–648.
11. Liu P. Y. The present and future state of hormonal treatment for male infertility [Text] / P. Y. Liu, D. J. Handelsman // Human. Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 9–23.
12. WITHDRAWN: Clomiphen of tamoxifen for idiopathic oligo/astenospermia [Text] / P. Vandtkerckhove, R. Lilford, A. Vail [et al.] // Cochrane Data base Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18, № 4. — P. CD000151.
13. Частота випадків андрогенодефіциту у мужчин різного віку при ідіопатичній гіпофертильності [Текст] / В. А. Бондаренко, Н. А. Карпенко, В. А. Кожемяка [и др.] // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 29–30 листоп. 2007 р. — Х., 2007. — С. 14–15.
14. Гладкова А. И. Влияние гиперэстрогемии на формирование патоспермии у мужчин [Текст] / А. И. Гладкова, В. А. Бондаренко // Здоровье мужчины. — 2003. — № 2. — С. 95–99.
15. Лучицький Є. В. Чоловічий гіпогонадизм: сучасні підходи до лікування [Текст] / Є. В. Лучицький, В. О. Бондаренко // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 154–166.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТАМОКСИФЕНУ РАЗОМ З АЕВІТОМ ПРИ ТЕРАПІЇ ГІПОАНДРОГЕННОГО ВАРІАНТУ НЕПЛІДНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ

Кожем'яка В. А., Бондаренко В. О., Мінухін А. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Досліджено особливості змін параметрів спермограм, вмісту фруктози в еякуляті та рівнів гормонів системи гіпофіз-гонади під впливом терапії ідіопатичних патоспермій тамоксифеном разом з аевітом у чоловіків з гіпоандрогенним станом. Встановлено, що дана терапія протягом трьох місяців призводить до суттєвого покращення параметрів спермограм, стимуляції секреції тестостерону, зростання концентрації фруктози в еякуляті. Показано, що лікування тамоксифеном разом з аевітом більш суттєво впливає на частоту нормалізації усіх параметрів спермограм, коли до терапії у неплідних чоловіків співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону перевищує 2,0.

К л ю ч о в і с л о в а: ідіопатичні патоспермії, аевіт, тамоксифен, співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону, фруктоза.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАМОКСИФЕНА ВМЕСТЕ С АЕВИТОМ ПРИ ТЕРАПИИ ГИПОАНДРОГЕННОГО ВАРИАНТА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Кожемяка В. А., Бондаренко В. А., Минухин А. С.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изучены особенности изменения параметров спермограмм, содержания фруктозы в эякуляте и уровней гормонов системы гипофиз-гонады под влиянием терапии идиопатических патоспермий тамоксифеном вместе с аевитом у мужчин с гипоандрогенным состоянием. Установлено, что данная терапия в течение трех месяцев приводит к существенному улучшению параметров спермограмм, стимуляции секреции тестостерона, увеличению концентрации фруктозы в эякуляте. Показано, что лечение тамоксифеном вместе с аевитом наиболее существенно влияет на частоту нормализации всех параметров спермограмм, когда до терапии у бесплодных мужчин соотношение тестостерона к лютеинизирующему гормону превышает 2,0.

К л ю ч е в ы е с л о в а: идиопатические патоспермии, аевит, тамоксифен, отношение тестостерона к лютеинизирующему гормону, фруктоза.

EXPERIENCE OF THE THERAPY OF HYPOANDROGEN MALE INFERTILITY WITH TAMOXIFEN — AEVIT COMBINATION

V. A. Kozhemyaka, V. O. Bondarenko, A. S. Minuchin

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

Studies into peculiar changes of spermatogram parameters, fructose content in ejaculate and hormonal levels of hypophysic-gonadal system using the therapy of idiopathic pathospermias in hypoandrogenized males treated with Tamoxifen-Aevit combination have been performed. The applied therapy led to a profound improvement of spermatogram parameters, testosterone secretion stimulation, increased fructose concentration in ejaculate. Tamoxifen combined with Aevit had a more substantial influence upon normalization of all spermatogram parameters of infertile males when prior to their treatment the testosterone-luteinizing hormone ratio exceeded 2,0.

К e y w o r d s: idiopathic pathospermias, aevit, tamoxifen, testosterone-luteinizing hormone ratio, fructose.