

ЗАСТОСУВАННЯ АНАБОЛІЧНИХ АНДРОГЕННИХ СТЕРОЇДІВ ПОЗА МЕДИЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ: ВІД ФІЗІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ДО КОРЕКЦІЇ СПРОВОКОВАНОГО НИМИ ГІПОГОНАДИЗМУ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

В ендокринології існує небагато тем, які викликають таку велику кількість наукових і суспільних суперечок, як використання анаболічних андрогенних стероїдів (ААС) поза медичними показаннями з метою покращення спортивних результатів, фізичного стану, сексуальної функції або зовнішнього вигляду. Суперечки підігріваються обмеженістю даних щодо наслідків тривалого застосування ААС, ефективної корекції синдрому скасування ААС, а також зростанням поширеності їх використання в усьому світі.

Згідно з даними декількох систематичних аналізів у 2014 р. 2,9-4,0 млн американців віком 13-50 років приймали ААС [14], причому показник глобальної поширеності застосування ААС протягом життя становив 3,3% (в осіб чоловічої статі – 6,4%, у жінок – 1,6%) [17]. Усього через 6 років 36,6% іранських жінок-бодібілдерів отримували ААС [10], а у 2024 р. вже 53,05% чоловіків та 41,99% жінок, які використовували фізичне навантаження під час тренувань, приймали ААС [11], причому 25% чоловіків мали ознаки хвороб, спровокованих прийомом ААС [5].

Окрім спортивної медицини, ААС широко використовуються в педіатричній і дорослій ендокринології при чоловічому гіпогонадізмі з метою проведення тестостеронозамісної терапії (ТЗТ), застосовуються для стимуляції затриманого статевих розвитку або швидкого закриття епіфізарних зон у разі синдрому Марфана, конституціональної високорослості, лікування крипторхізму [2]. На відміну від ТЗТ, метою якої є відновлення вмісту тестостерону до нормативного фізіологічного рівня з досягненням еугонадального стану, нетерапевтичне застосування ААС спрямоване на досягнення певного результату без урахування подальших змін.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ААС

Найвідомішим природним представником ААС є тестостерон; метаболізм цієї жиророзчинної

молекули відбувається з утворенням так званих активних метаболітів, як-от дигідротестостерон та естрадіол. Тестостерон забезпечує статеву диференціацію, впливає на м'язи, кісткову тканину, сперматогенез, еритропоез, потенцію/лібідо, ліпідний обмін, психічний настрій. Дигідротестостерон чинить значний вплив на статеву диференціацію, сексуальність, вторинні статеві ознаки, сперматогенез, передміхурову залозу; під впливом естрадіолу перебувають кісткова тканина, закриття епіфізарних зон росту, регуляція настрою, ліпідного обміну, функціональної активності передміхурової залози [2].

Як нейроендокринний гормон, тестостерон є частиною гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, яка також включає лютеїнізуювальний (ЛГ) і фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) (рис. 1). Гіпоталамус виділяє гонадотропін-рилізінг-гормон, який стимулює секрецію ФСГ, ЛГ у гіпофізі, що зумовлює секрецію гонадами тестостерону в чоловіків або естрадіолу, прогестерону в жінок. Регуляція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі відбувається відповідно до принципу негативного зворотного зв'язку залежно від рівня циркулювального тестостерону: при його підвищенні знижується активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, припиняється ендогенний синтез ФСГ, ЛГ, тестостерону [2].

Завдяки своїм фізіологічним андрогенним і анаболічним ефектам тестостерон забезпечує статеве дозрівання чоловіків, сприяючи росту волосся, активності сальних залоз, дозріванню сперми

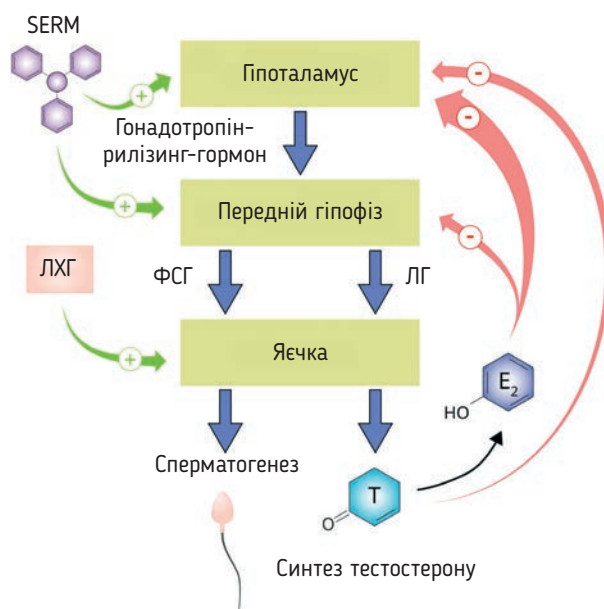


Рис. 1. Особливості синтезу тестостерону та дії препаратів для лікування ААС-індукованого гіпогонадізму [3]

Примітки: Т – тестостерон; E_2 – естрадіол.

Селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM) здатні нівелювати негативний естрогенозумовлений зворотний зв'язок, тому використовуються для відновлення синтезу тестостерону після застосування ААС («післяциклова терапія»). Людський хоріонічний гонадотропін людини (ЛХГ) безпосередньо стимулює синтез тестостерону в яєчках.

й появі лібідо, збільшенню синтезу білка та зменшенню його розпаду, підвищенню ліполітичної активності, зменшенню відсотка жиру в організмі та зростанню сухої маси тіла.

ПОБІЧНА ДІЯ ААС

Тривале й неконтрольоване застосування ААС, особливо в надвеликих дозах, асоційоване з виникненням значних ризиків для здоров'я та життя: доведено негативний вплив на ендокринну, репродуктивну, серцево-судинну, легеневу, гепатобіліарну, нервову системи, а також вуглеводний (розвиток інсулінорезистентності), білковий і жировий обміни (рис. 2).

Застосування тестостерону при нормальній функції яєчок зумовлює зниження секреції власного тестостерону з атрофією яєчок, пригніченням сперматогенезу. Призначення навіть незначних доз ААС дівчатам/жінкам супроводжується низкою конституціональних змін: швидкою вірилізацією з появою гірсутизму, облісіння / загального гіпертрихозу, акне, зниженням тембру голосу, зменшенням молочних залоз, порушенням менструального циклу з розвитком аменореї, псевдогермафродитизму.

Використання ААС супроводжується непередбаченими коливаннями настрою, підвищеною збудженістю, агресивністю, депресією, які провокують порушення внутрішньородинних і соціальних зв'язків, появу суїцидальних думок [19] і насильницьких дій щодо інших [21].

Окрім цього, ААС призводять до розвитку кардіоміопатії [8], гіпертрофії лівого шлуночка та небезпечних для життя аритмій [20], а також стимулюють ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, посилюють синтез ендотеліну, активних форм кисню, профібротичних, проапоптичних медіаторів і запальних цитокінів, що спричиняє розвиток артеріальної гіпертензії, зниження швидкості клубочкової фільтрації, порушення функції каналців і розвиток гострого/хронічного ураження нирок [4].

Прийом ААС призводить до зменшення рівнів ФСГ та ЛГ, які залишаються низькими протягом 3-6 місяців після припинення прийому ААС, відновлення їх концентрацій відбувається протягом 1 року [13]. Відмова від ААС не супроводжується миттєвим відновленням умісту загального тестостерону, він залишається низьким навіть протягом року після скасування ААС [13]. Застосування ААС асоціюється зі зниженням лібідо, еректильною дисфункцією [13], атрофією яєчок, оліго-/азооспермією, порушенням рухливості та морфології сперматозоїдів із подальшим розвитком ААС-індукованого безпліддя [6]. Після скасування ААС перші позитивні зміни в якості сперми відбуваються протягом 4 місяців, а для повного відновлення вироблення сперматозоїдів може знадобитися понад рік [15]; деякі спеціалісти вважають, що остаточне нівелювання негативного впливу на сперматогенез відбувається протягом 3 років [6].

Окремою проблемою застосування ААС є використання підробок, частка яких на чорному ринку становить 36%, неякісних препаратів – 37% [12]. Такі

РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА

Жінки

Нерегулярний менструальний цикл, гіпертрофія клітора, атрофія матки та грудних залоз, рак шийки матки та/або рак ендометрія



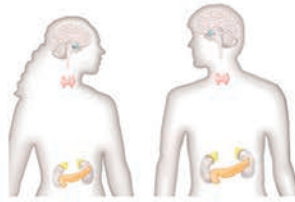
Чоловіки

Зниження ендогенного синтезу андрогенів, атрофія яєчок, безпліддя, гіпертрофія передміхурової залози, рак передміхурової залози

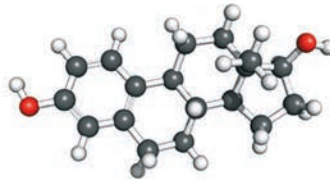


ЕНДОКРИННА СИСТЕМА

Зниження глюкози



ПОБІЧНІ ДІЇ ААС



М'ЯЗОВО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА

Раннє закриття епіфізів у підлітків, зростання ймовірності розтягнень/розривів м'язів і м'язово-сухожильних уражень



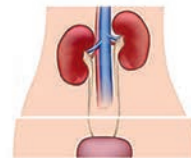
НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ/ПОВЕДІНКОВІ ЗМІНИ

Коливання настрою, агресивна поведінка, депресія, психоз, синдром скасування та залежні стани



СЕЧОВА СИСТЕМА

Гостра ниркова недостатність, фокальний сегментарний гломерулосклероз, мембранопроліферативний гломерулонефрит



ПЕЧІНКА

Гепатоцелюлярний тип ураження, холестаз, гепатоаденома, гепатокарцинома, підвищений рівень загального холестерину, зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності



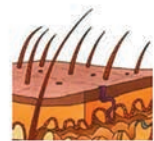
СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА

Гіпертензія, тромбози, проатерогенний вплив, гіпертрофія лівого шлуночка, раптова серцева смерть



ШКІРА

Акне, алопеція, гірсутизм, облісіння за чоловічим типом, набряки



ГЛОТКА

Зміни голосу



Рис. 2. Побічні дії ААС [18]

засоби можуть зовсім не містити активної речовини або містити її в іншій кількості, ніж зазначено на етикетці, мати у своєму складі невідповідний активний компонент або не всі / більше активних речовин, аніж зазначено на етикетці [12]. Застосування таких фальсифікованих/неякісних засобів частіше призводить до виникнення побічних дій, супроводжується поганою переносимістю та нестабільним/непередбачуваним клінічним ефектом.

Зважаючи на ймовірні побічні ефекти, Австралійська робоча група рекомендує відмовитися від застосування ААС в осіб, у яких виявлено «червоні прапорці» (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Червоні прапорці щодо застосування ААС [9]

• Використання молодими людьми (віком <21 рік) через високий ризик незворотних ускладнень навіть за короткочасного застосування
• Супутні хвороби (серцево-судинна патологія, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, поліцитемія)
• Гіпоандрогенія після застосування (дефіцит тестостерону)
• Підвищений рівень простатоспецифічного антигена
• Порушення функцій печінки та нирок
• Ознаки залежності від ААС
• Тяжкі розлади настрою (депресія, манія, агресія)
• Ризикована сексуальна поведінка
• Одночасне вживання алкоголю та наркотичних речовин
• Пацієнти з біполярним афективним розладом / розладами особистості в анамнезі

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ААС-ІНДУКОВАНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ

Незважаючи на зростання кількості доказів негативного впливу зловживання ААС, потенційним стратегіям лікування ААС-індукованого гіпогонадізму (ААС-ІГГ) приділяється менше уваги [1]. Алгоритм лікування симптоматичної ААС-ІГГ, запропонований у 2014 р. (рис. 3), досі не оновлений; деякі лікарі продовжують його активно використовувати у своїй практичній діяльності після будь-якого курсу прийому ААС із метою збереження функції яєчок.

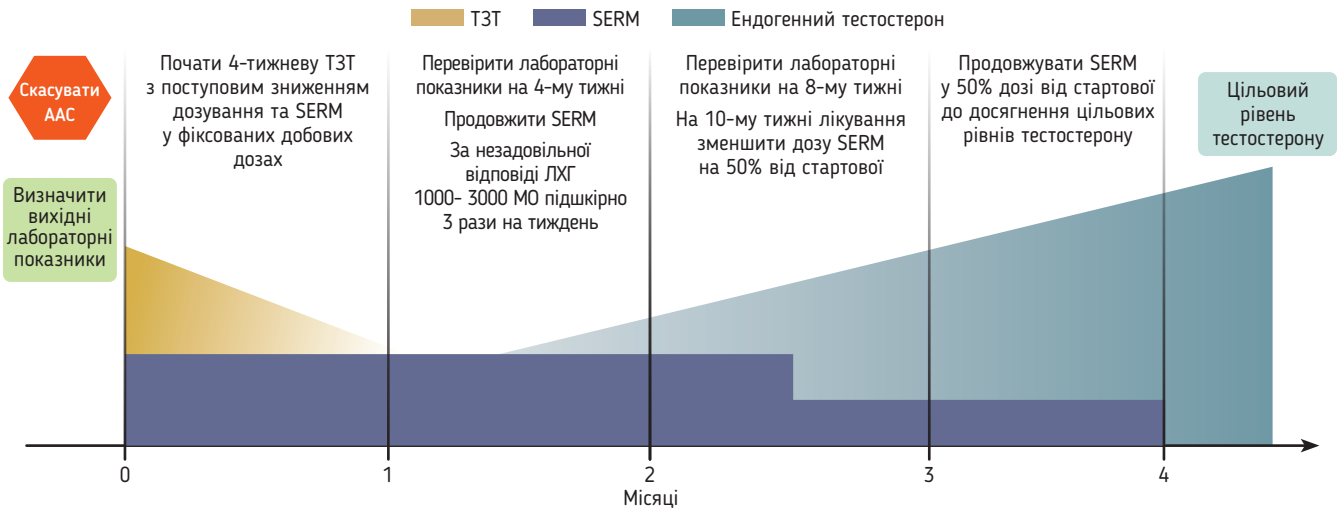


Рис. 3. Алгоритм лікування симптоматичної ААС-ІГГ [23]

Нещодавно представлено протоколи для проведення скринінгових обстежень [22], стратегії зменшення шкоди [7] та фармакологічні втручання для відновлення фертильності після курсу ААС [16]. Австралійська робоча група рекомендує протягом 3 місяців після припинення прийому ААС виконати нейроендокринний аналіз крові (тестостерон, ЛГ, ФСГ, інсуліноподібний фактор росту-1, тиреотропний гормон, вільний Т4, простатоспецифічний антиген), ліпідограму, визначити рівні гемоглобіну, гематокриту, сечовини, електролітів, цистатину С, печінкових проб [22]. Спермограму слід оцінювати через 6 місяців після припинення прийому ААС, оскільки відновлення сперматогенезу потребує більше часу [22].

Стратегії зменшення шкоди засновані на роз'ясненні пацієнтам доцільності зменшення частоти прийому та дози ААС, мінімізації ускладнень у разі зловживання додаткових речовин, а також довготривалого моніторингу параметрів здоров'я [7].

Фармакологічний підхід до корекції ААС-ІГГ полягає в проведенні ТЗТ із застосуванням декількох

груп препаратів: селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM; кломіфен, тамоксифен), агоністів ЛГ-рецепторів (ЛХГ, рекомбінантний ЛГ), людського менопаузального гонадотропіну, рекомбінантного ФСГ, інгібіторів ароматази (анастрозол, летрозол) [2]. Зважаючи на різноманітні побічні дії, клініцисти намагаються застосовувати ААС із мінімальним андрогенним впливом і виразнішою анаболічною дією, щоб уберегти організм, особливо передміхурову залозу та серцево-судинну систему, від негативних наслідків. Із цією метою використовують анаболіко-андрогенний індекс, який характеризує силу анаболічного й андрогенного впливів. Залежно від анаболіко-андрогенного індексу ААС умовно поділяють на три групи: до першої входять ліки з тестостероноподібним ефектом, у яких співвідношення анаболічного ефекту до андрогенного дорівнює 1:1; другу групу становлять засоби з дигідротестостероноподібним впливом із вираженішою андрогенною дією (типовий представник – станозолол); третя група об'єднує

ТАБЛИЦЯ 2. Поширені побічні ефекти ТЗТ і стратегії їх корекції [23]

Побічний ефект	Стратегія лікування	Що має рекомендувати клініцист?
Низький ендогенний тестостерон	• SERM із метою активації гормональної осі	• Скасувати ААС • Розпочати відновлювальний протокол із ТЗТ, SERM або ЛХГ
Гінекомастія	• Тамоксифен • Інгібітори ароматази • Каберголін і бромокриптин за галактореї	• Вірогідний розвиток хронічної гінекомастії в осіб, резистентних до медикаментозного лікування • Гостра гінекомастія може бути пов'язана з прийомом тамоксифену • Уникати застосування ЛХГ, якщо можливо. Використання інгібіторів ароматази не рекомендується через можливі сексуальні побічні ефекти
Атрофія яєчок	• Ін'єкції ЛХГ	• Припинення прийому ААС, відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарної-гонадної осі. ЛХГ має бути зарезервований для пацієнтів, які не відповіли на терапію 1-ї лінії (SERM)
Сексуальна дисфункція	• Інгібітори фосфодіестерази-5 • Рослинні афродизіаки • Каберголін • Местеролон для додаткового андрогенного ефекту	• Інгібітори фосфодіестерази-5 мають бути препаратами 1-ї лінії • Рослинні афродизіаки не слід рекомендувати при занепокоєнні

препарати з нандролоноподібним ефектом, яким притаманна значна анаболічна та низька андрогенна активність (типові представники – нандролон, тренболон). Профілактика ААС-ІГГ передбачає кріоконсервацію яйцеклітин/сперматозоїдів для збереження фертильності в майбутньому [2].

За умови виникнення побічних ефектів на тлі ТЗТ рекомендується використовувати відповідну стратегію (табл. 2).

З огляду на основні та побічні дії тестостерону ТЗТ категорично протипоказана при місцево-поширеному/метастатичному раку простати, молочних залоз, грудей; ТЗТ не призначається чоловікам з активним бажанням мати дітей, високим гематокритом (>54%), неконтрольованою / погано контрольованою застійною серцевою недостатністю. Відносними протипоказаннями для ТЗТ є підвищений вихідний рівень гематокриту (48-50%), венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

ВИСНОВКИ

ААС являють собою родину гормонів, які використовують із медичною метою та поза медичними показаннями переважно спортсмени й люди, котрі ведуть активний спосіб життя, через здатність ААС збільшувати м'язову масу та силу. Наведений огляд літератури свідчить, що неоптимальне застосування/зловживання ААС провокує виникнення різноманітних несприятливих побічних ефектів, частина з яких може швидко регресувати після скасування ААС (дерматологічні зміни, еритроцитоз, гіпергемоглобінемія). Проте значна частина побічних дій ААС, яка пов'язана з негативним впливом на репродуктивну, гормональну, серцево-судинну, шлунково-кишкову та сечовивідну системи, здатна зберігатися протягом тривалого часу. Лабораторно-підтверджений ААС-ІГГ потребує призначення ТЗТ під ретельним медичним наглядом.

Література

1. Anawalt B.D. Diagnosis and management of anabolic androgenic steroid use. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104 (7): 2490-2500. doi: 10.1210/jc.2018-01882.
2. Azevedo R.A., Gualano B., Teixeira T., et al. Abusive use of anabolic androgenic steroids, male sexual dysfunction and infertility: an updated review. *Front. Toxicol.* 2024; 6: 1379272. doi: 10.3389/ftox.2024.1379272.
3. Bond P., Smit D., de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: how do they work and what are the risks? *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1059473. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.
4. Davani-Davari D., Karimzadeh I., Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 198. doi: 10.1186/s12882-019-1384-0.
5. de Zeeuw T.I., Brunt T.M., van Amsterdam J., et al. Anabolic androgenic steroid use patterns and steroid use disorders in a sample of male gym visitors. *Eur. Addict. Res.* 2023; 29 (2): 99-108. doi: 10.1159/000528256.
6. Esposito M., Salerno M., Calvano G., et al. Impact of anabolic androgenic steroids on male sexual and reproductive function: a systematic review. *Panminerva Med.* 2023; 65 (1): 43-50. doi: 10.23736/S0031-0808.22.04677-8.
7. Eu B., Dawe J., Dunn M., et al. Impact of harm reduction practice on the use of non-prescribed performance and image-enhancing drugs: the PUSH! Audit. *Aust. J. General Pract.* 2023; 52 (4): 197-202. doi: 10.31128/AJGP-04-22-6402.
8. Fadah K., Gopi G., Lingireddy A., et al. Anabolic androgenic steroids and cardiomyopathy: an update. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1214374. doi: 10.3389/fcvm.2023.1214374.
9. GP guide to harm minimisation for patients using non-prescribed anabolic-androgenic steroids (AAS) and other performance and image enhancing drugs (PIEDs). Available at: <https://www.snhn.net/wp-content/uploads/2022/06/GP-Guide-to-Steroid-Harm-Minimisation-Print-Version-2022.pdf>.
10. Hoseini M., Yousefi B., Khazaei A. The prevalence of anabolic-androgenic steroids abuse, knowledge and attitude of their side effects, and attitude toward them among the female bodybuilding athletes in Kermanshah. *J. Adv. Biomedical. Sci.* 2020; 10 (3): 2439-2447.
11. Hoseini R., Hoseini Z. Exploring the prevalence of anabolic steroid use among men and women resistance training practitioners after the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health.* 2024; 24 (1): 798. doi: 10.1186/s12889-024-18292-5.
12. Magnolini R., Falcato L., Cremonesi A., et al. Fake anabolic androgenic steroids on the black market – a systematic review and meta-analysis on qualitative and quantitative analytical results found within the literature. *BMC Public Health.* 2022; 22 (1): 1371. doi: 10.1186/s12889-022-13734-4.
13. Mulawkar P.M., Maheshwari P.N., Gauhar V., et al. Use of anabolic-androgenic steroids and male fertility: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2023; 16 (4): 268-285. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_90_23.
14. Pope H.G. Jr, Kanayama G., Athey A., et al. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am. J. Addict.* 2014; 23 (4): 371-377. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x.
15. Rajmil O., Moreno-Sepulveda J. Recovery of spermatogenesis after androgenic anabolic steroids abuse in men. A systematic review of the literature. *Actas Urol. Esp. (Engl. Ed.)*. 2024; 48 (2): 116-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.07.007.
16. Rizzuti A., Alvarenga C., Stocker G., et al. Early pharmacologic approaches to avert anabolic steroid-induced male infertility: a narrative review. *Clin. Ther.* 2023; 45 (11): e234-e241. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.003.
17. Sagoe D., Molde H., Andreassen C., et al. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24 (5): 383-98. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.009.
18. Sessa F., Salerno M., Di Mizio G., et al. Anabolic androgenic steroids: searching new molecular biomarkers. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1321. doi: 10.3389/fphar.2018.01321.
19. Sharma A., Grant B., Islam H., et al. Common symptoms associated with usage and cessation of anabolic androgenic steroids in men. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 36 (5): 101691. doi: 10.1016/j.beem.2022.101691.
20. Torrisi M., Pennisi G., Russo I., et al. Sudden cardiac death in anabolic-androgenic steroid users: a literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56 (11): 587. doi: 10.3390/medicina56110587.
21. van de Ven K., Malouff J., McVeigh J. The association between the nonmedical use of anabolic-androgenic steroids and interpersonal violence: a meta-analysis. *Trauma Violence Abuse.* 2024; 25 (2): 1484-1495. doi: 10.1177/15248380231186150.
22. van de Ven K., Eu B., Jackson E., et al. GP guide to harm minimisation for patients using non-prescribed anabolic-androgenic steroids (AAS) and other performance and image enhancing drugs (PIEDs). 2020. Available at: <https://www.snhn.net/steroid-harm-minimisation>.
23. Rahnema C., Lipshultz L., Crosnoe L., et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (5): 1271-1279. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002.