Опыт применения пролонгированного препарата тестостерона ундеканата при гипогонадизме, ожирении и метаболическом синдроме у мужчин

Роживанов Р.В.*

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В статье продемонстрированы результаты исследований эффективности и безопасности андрогенной терапии МС и ожирения у мужчин при гипогонадизме. В исследованиях использовался тестостерон ундеканат, терапия которым приводила к снижению жировой массы тела, уменьшению степени выраженности других компонентов метаболического синдрома, улучшению половой функции, не приводя к развитию тяжелых побочных эффектов. У ряда пациентов на фоне терапии отмечалось подавление сперматогенеза, что не позволяет использовать препарат при репродуктивной реабилитации. *Ключевые слова:* тестостерон ундеканат, ожирение, метаболический синдром, мужчины, гипогонадизм, андрогенная терапия.

Experience of using long-acting testosterone undecanoate in hypogonadism, obesity and metabolic syndrome in men

Rozhivanov R. V.*

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation 117036

Resume. The paper outlines the author's experience on the efficacy and safety of androgen therapy of metabolic syndrome and obesity in men with hypogonadism. The study used testosterone undecanoate therapy that reduced body fat and the severity of the other components of the metabolic syndrome, improved sexual function without causing severe side effects. A number of patients on therapy observed suppression of spermatogenesis, which prevents the use of the drug in the reproductive rehabilitation. *Keywords:* testosterone undecanoate, obesity, metabolic syndrome, men, hypogonadism, androgen therapy.

*Автор для переписки/Correspondence author – rrozhivanov@mail.ru

В настоящее время как в России, так и за рубежом многие исследователи продемонстрировали результаты более чем 10-летнего опыта назначения андрогенной заместительной терапии (АЗТ) у мужчин различных возрастных категорий [8]. Показанием к ее назначению является наличие гипогонадизма – клинико-лабораторного синдрома, характеризующегося стабильным снижением уровня общего тестостерона в крови менее 12 нмоль/л (ISSAM, EAU recommendation, 2009 г). Развитие этого синдрома приводит как к расстройствам половой функции, так и к метаболическим нарушениям.

В последнее время все большее внимание уделяется роли гипогонадизма в развитии и прогрессировании ожирения у мужчин, так же к гипогонадизму может приводить и само висцеральное ожирение [3]. Так, в исследовании Tromsø при обследовании 1548 мужчин в возрасте 25–84 лет была обнаружена обратная корреляция с поправкой по возрасту между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ($r=-0,34$; $p<0,001$), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [14]. Накоплены и другие данные о связи гипогонадизма с развитием висцерального ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, а также положительных эф-

фектах АЗТ при этих заболеваниях [5, 7, 10, 11, 13, 15].

Кроме того, в последнее время появляются работы, в которых показано, что гипогонадизм развивается в качестве «вторичного» процесса, на фоне возникшего ранее алиментарного ожирения, которое приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Так, увеличение жировой ткани ведет к повышению количества ароматазы, фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон соответственно), которые подавляют продукцию ЛГ гипофизом и выработку тестостерона [1]. При этом продемонстрирована нормализация уровня тестостерона при снижении веса у больных с ожирением [12]. Следовательно, ведущее значение в патогенетической терапии мужчин с ожирением, МС и гипогонадизмом должно быть отведено уменьшению количества жировой ткани.

Но в том случае, когда уменьшением ожирения у мужчин устранить гипогонадизм не удастся, или гипогонадизм является первичным/возрастным, назначают АЗТ препаратами тестостерона [6, 16].

Для устранения гипогонадизма существует довольно богатый выбор препаратов тестостерона. Основными различиями между ними являются особенности их фармакокинетики, а также спектр фармакодинамической активности. Целью

данной работы является демонстрация опыта применения АЗТ препаратом пролонгированной формы тестостерона – тестостерона ундеканойат (Небидо, Bayer Schering Pharma, Германия).

Впервые в России исследование по изучению влияния терапии гипогонадизма препаратом тестостерона ундеканойат на антропометрические и биохимические показатели МС у мужчин было проведено в ФГУ ЭНЦ с 2005 по 2008 гг. [4]. Пациенты, включенные в исследование, получали внутримышечные инъекции препарата исследования, которым являлся либо тестостерона ундеканойат 1000 мг в 4 мл масляного раствора, либо плацебо 4 мл масляного раствора. Продолжительность терапии составляла 30 недель (всего 3 инъекции препарата – в начале исследования, через 6 и 18 недель). Сопутствующая терапия не подвергалась изменению. 170 пациентов, завершивших исследование, были разделены на 2 группы. В группу, получавшую тестостерона ундеканойат, вошли 105 пациентов (далее – группа Небидо), в группу, получавшую плацебо – 65 пациентов (далее – группа Плацебо). Пациенты обеих групп до лечения статистически достоверно не различались ни по одному из сравниваемых параметров (табл. 1).

В группе, получавшей терапию тестостероном, было отмечено не только устранение гипогонадизма, но и статистически значимое снижение веса, в отличие от группы плацебо, где статистически значимых различий выявлено не было. Аналогичные результаты были получены при оценке изменения индекса массы тела (ИМТ). В группе, получавшей тестостерон, также было отмечено клинически значимое и статистически достоверное снижение окружности талии (ОТ). В группе, получавшей плацебо, статистически значимое снижение ОТ отмечалось, однако оно не являлось клинически значимым. При этом в группе Небидо полное устранение абдоминального ожирения произошло у 7 (6,6%) пациентов, а в группе Плацебо – у 2 (3%) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности терапии тестостероном у пациентов с МС и гипогонадизмом в отношении антропометрических показателей по сравнению с плацебо.

Кроме того, в группе, получавшей тестостерон было отмечено статистически значимое снижение уровня инсулина. В группе, получавшей плацебо, не было отмечено статистически достоверных изменений данного показателя. При исследовании гликемии натощак в группе Небидо было отмечено статистически значимое ее снижение. При этом если до лечения у большей части пациентов данный показатель находился за пределами нормы, то после лечения значительная часть пациентов (48,6%) достигла нормализации уровня гликемии натощак.

В группе Небидо так же было отмечено статистически значимое снижение уровня холестерина и триглицеридов (вплоть до нормализации данного показателя у 51% пациентов). В группе Плацебо статистически значимых изменений отмечено не было. Полученные результаты подтверждают необходимость коррекции гипогонадизма в лечении МС у мужчин, поскольку при нормализации уровня тестостерона происходит более выраженное клинически уменьшение абдоминального ожирения, что, в свою очередь, отражается на улучшении липидного спектра крови. При анализе количества пациентов в обеих группах, соответствующих критериям диагноза «метаболический синдром» спустя 30 недель терапии, было показано, что в группе Небидо диагноз МС был снят у 29 (27,6%) пациентов, в группе Плацебо – у 2 (3%) пациентов.

При этом проводимая терапия являлась безопасной: в группе, получавшей терапию тестостероном, отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина, гематокрита и ПСА, однако оно не являлось клинически значимым [4].

В последнее время стали доступны результаты наиболее крупного исследования по использованию АЗТ: международного, многоцентрового, пострегистрационного, мониторингового исследования по оценке переносимости и исходов лечения препаратом Небидо в ежедневной клинической практике [17]. В это исследование было включено 1493 пациента (155 исследовательских центров, 23 страны), из них 156 (10,9%) из России. 1123 пациента завершили исследование и получили все 5 инъекций препарата (по схеме: исходная инъекция – 6 недель – 18 недель – 30 недель –

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов до и после лечения			
Показатель	Небидо (n=105)	Плацебо (n=65)	p
Возраст, годы	52 [45; 58]	53 [46; 58]	0,72
Вес, кг, исходно	110 [98; 127]	107 [95; 126]	0,59
Вес, кг, 30 недель	109 [94; 119]	106 [94; 125]	0,85
p	<0,001	0,64	
ИМТ, кг/м ² , исходно	34,6 [31,09; 40,61]	34,41 [30,1; 38,63]	0,46
ИМТ, кг/м ² , 30 недель	33,41 [29,98; 38,2]	33,7 [30,19; 37,22]	0,78
p	<0,001	0,67	
ОТ, см, исходно	118 [108; 125]	115 [108; 124]	0,51
ОТ, см, 30 недель	112 [103; 120]	113 [108; 124]	0,19
p	<0,001	0,03	
о. Тестостерон, нмоль/л, исходно	7,4 [5,1; 9,7]	8 [6,3; 10]	0,15
о. Тестостерон, нмоль/л, 30 недель	12,8 [10,5; 17,7]	7,7 [6,4; 11,1]	<0,001
p	<0,001	0,67	
ИРИ, мкЕд/мл, исходно	17,6 [10,1; 28,8]	18,1 [12,1; 26,4]	0,93
ИРИ, мкЕд/мл, 30 недель	15,2 [9,2; 23,2]	18,6 [11,2; 26,4]	0,2
p	0,03	0,87	
ПСА общий, нг/мл, исходно	0,7 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,2]	0,83
ПСА общий, нг/мл 30 недель	0,7 [0,5; 1,05]	0,9 [0,4; 1,6]	0,24
p	0,01	<0,001	
Холестерин, ммоль/л, исходно	5,4 [4,8; 6,4]	5,52 [4,7; 6,5]	0,96
Холестерин, ммоль/л, 30 недель	5,2 [4,6; 6]	5,6 [4,5; 6,2]	0,48
p	0,01	0,89	
Триглицериды, ммоль/л, исходно	2 [1,3; 2,8]	2,2 [1,8; 2,9]	0,06
Триглицериды, ммоль/л, 30 недель	1,6 [1,2; 2,3]	2 [1,5; 2,6]	0,01
p	0,001	0,46	
Глюкоза, ммоль/л, исходно	5,8 [5,2; 6,9]	6,1 [5,5; 6,75]	0,18
Глюкоза, ммоль/л, 30 недель	5,6 [5; 6,7]	6,1 [5,6; 6,5]	0,03
p	0,03	0,7	
Гемоглобин, г/л, исходно	155 [145; 160]	155 [149; 164]	0,58
Гемоглобин, г/л, 30 недель	160 [152; 171]	154 [148; 160]	<0,001
p	<0,001	0,19	
Гематокрит, %, исходно	46,1 [43,8; 48,4]	45,6 [43,65; 48,65]	0,63
Гематокрит, %, 30 недель	48 [45,2; 49,9]	45 [42,9; 47,15]	<0,001
p	<0,001	0,15	

Таблица 2

Характеристика выборки пациентов		
Показатель		
Возраст, лет	49,2±13,9	
Вес, кг	86,8±17,6	
ОТ, см	99,5±15,25	
о. Тестостерон, нмоль/л	9,6±7,5	
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет	14,0%
	Артериальная гипертензия	26,1%
	Дислипидемия	22,2%
	Эректильная дисфункция	64,7%

40–44 недели). Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Как и в предыдущем исследовании, терапия тестостерона ундеканатом приводила к снижению массы тела (медианы исходно – 86,8, через 5 инъекций – 85,6 кг), однако оно не являлось статистически значимым ($p < 0,08$), что было обусловлено анаболическим влиянием тестостерона на мышечную ткань. При этом ОТ уменьшился статистически значимо (медианы исходно – 100, через 5 инъекций – 96 см, $p < 0,001$), что подтверждает эффективность АЗТ в отношении висцерального ожирения при гипогонадизме. Кроме того, проводимая терапия приводила как к уменьшению выраженности артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление исходно $129,3 \pm 14,6$, через 5 инъекций $127,2 \pm 13,1$ мм рт. ст., $p < 0,001$; диастолическое артериальное давление исходно $79,8 \pm 9,8$, через 5 инъекций $78,7 \pm 8,9$ мм рт. ст., $p = 0,016$), так и дислипидемии (холестерин исходно $197,0 \pm 46,5$, через 5 инъекций $187,3 \pm 44,3$ мг/дл, $p < 0,001$; триглицериды исходно $160,0 \pm 100,5$, через 5 инъекций $143,9 \pm 87,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$). У пациентов с исходным уровнем гликированного гемоглобина более 6,1% было отмечено его статистически значимое снижение на 1,1%, $p < 0,001$.

При этом проводимая терапия оказывала выраженный положительный эффект в отношении нарушений половой функции. Так, количество пациентов с исходно сниженным либидо через 5 инъекций препарата уменьшилось с 64 до 10%, $p < 0,001$. 56% из пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД), не получавших сопутствующую терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), сообщали о снижении степени тяжести ЭД после лечения тестостерона ундеканатом. Применение АЗТ также повышало эффективность использования ингибиторов ФДЭ-5: количество пациентов с исходной плохой чувствительностью к ним снизилось с 25,2 до 12,2%.

Терапия тестостерона ундеканатом (Небидо) у мужчин с гипогонадизмом в ежедневной клинической практике хорошо переносилась и была безопасна. Нежелательные явления были зарегистрированы в 11,7% случаев, при этом наиболее частыми побочными эффектами являлись повышение уровня гематокрита, гемоглобина и о. ПСА. Случаев рака предстательной железы выявлено не было. 31 из 1438 пациентов (2,2%) досрочно прекратили лечение по причине развития нежелательных явлений. 89% пациентов были удовлетворены терапией и будут продолжать ее дальше [17].

Говоря о безопасности препарата Небидо, следует отметить, что он не должен использоваться в качестве АЗТ, если актуально сохранение репродуктивной функции. Это обусловлено тем, что препарат приводит к снижению выработки гонадотропинов гипофизом, и, как следствие, к уменьшению сперматогенеза, вплоть до его полного подавления. Выборочные исследования спермограмм, проведенные в отделении андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ у мужчин с исходно нормальными показателями сперматогенеза, продемонстрировали его снижение уже через 3–6 месяцев от начала терапии Небидо, при этом развивался феномен олигоспермии: количество сперматозоидов составляло $8 [0;17]$ млн/мл эякулята ($n=12$), что согласуется с данными литературы [2, 9]. У молодых мужчин и при длительности АЗТ менее 2 лет сперматогенез восстанавливается в большинстве случаев при отмене препарата, при большей длительности терапии вероятность восстановления уменьшается.

Таким образом, приведенные результаты как отечественных, так и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой эффективности препарата Небидо, как при нарушениях половой функции, так и при других соматических расстройствах, обусловленных гипогонадизмом. У мужчин при коррекции гипогонадизма препаратом Небидо снижается жировая масса тела, уменьшается степень выраженности других компонентов МС, улучшается половая функция. Кроме того, препарат повышает эффективность ингибиторов ФДЭ-5. При этом терапия препаратом Небидо не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. У ряда пациентов отмечается повышение гемоглобина, гематокрита и ПСА, но в подавляющем большинстве случаев оно не является клинически значимым, не требует отмены терапии, но диктует необходимость ее коррекции. Учитывая способность препарата подавлять выработку гонадотропинов и сперматогенез, Небидо не должен назначаться мужчинам, для которых актуально сохранение репродуктивной функции.

Литература

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э Нишлага, Г.М. Бере. М., 2005. 554 с.
2. Дедов ИИ, Курбатов ДГ, Роживанов РВ, Лепетухин АЕ, Дубский СА, Гончаров НП. Применение пролонгированного препарата тестостерона ундеканата при синдроме гипогонадизма и его осложнениях у мужчин. Урология 2011;6:54–61.
3. Калинин СЮ, Роживанов РВ. Особенности лечения мужчин с ожирением. Ожирение и метаболизм 2005;3:39–42.
4. Тишова Ю. А., Калинин С. Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Ожирение и метаболизм. 2010;2:36–43.
5. Armellini et al. Hormones and body composition in humans: clinical studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S18–21.
6. Cunningham GR. Management of male aging: which testosterone replacement therapy should be used? The Aging Male 2000;3:203–209.
7. Dobs et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1026–33.
8. Finley MR, Cunniff ME. Androgens, the prostate and safety of testosterone treatment. The Aging Male. 2006;9(1): P. – 4.
9. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, Huang Z-J, Zhang GY. A Multicenter Contraceptive Efficacy Study of Injectable Testosterone Undecanoate in Healthy Chinese Men. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):562–568.
10. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med. 2004 May 24;164(10):1066–76.
11. Laaksonen et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. Eur J Endocrinol 2003 Dec;149(6):601–8.
12. Leenen R, van der Kooy K, Seidell J.C. et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994;78:1515–1520.

13. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):490–4.
14. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *The Tromsø study*. *Europ J Epidemiol* 2004;19(7):657–63.
15. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485–91.
16. Yassin A, Saad F. Long-Acting Testosterone Ester injection as a First Line Therapy in hypogonadal patients with Erectile Dysfunction. *Int. J. Androl*. 2005;28 (Suppl. 1):53.
17. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, Gooren L, Jones H, Maggi M. A Study on the tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men. *J. Sex. Med* 2012;19. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x.

Роживанов Р.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва

E-mail: rrozhivanov@mail.ru