



ГБОУ ВПО  
«Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова»,  
кафедра терапии,  
клинической  
фармакологии  
и скорой медицинской  
помощи

# Оценка безопасности и эффективности Небидо у мужчин с гипогонадизмом: зарубежный и отечественный опыт

Д. м. н., проф. А.Л. ВЕРТКИН, д. м. н., проф. Л.Ю. МОРГУНОВ

*Проведен сравнительный анализ результатов двух независимых исследований применения тестостерона ундеканоата (препарата Небидо) у пациентов с гипогонадизмом – международного многоцентрового пострегистрационного исследования IPASS (участвовало 155 центров в 23 странах Европы (в том числе России), Азии, Латинской Америки и Австралии, n = 1493) и собственного исследования авторов (проведено в стационарах и амбулаторных учреждениях Москвы, n = 140). Показано, что при применении Небидо в режиме монотерапии по поводу эректильной дисфункции отмечена высокая терапевтическая эффективность препарата, что выразилось в положительной динамике как объективных (уровень свободного тестостерона крови), так и субъективных показателей (симптомы андрогенного дефицита по шкале Лайкерта, AMS, МИЭФ-5).*

*На фоне терапии Небидо отмечено снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, уменьшение окружности талии, улучшение показателей липидного спектра крови (снижение уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП). У пациентов московского исследования (исходно имели метаболические нарушения) отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина. Ни в одном случае на фоне терапии Небидо не было зарегистрировано развития рака предстательной железы.*

генными андрогенами. В настоящее время синтезированы новые высокоэффективные и безопасные препараты тестостерона для проведения андрогензаместительной терапии у мужчин. Среди них заслуживает внимания препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества – тестостерона ундеканоат (Небидо, компания BayerHealthCare Pharmaceuticals, Германия). Поскольку после инъекции Небидо уровень тестостерона в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии имеет значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматривающими в среднем 22 инъекции в год. Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, которая позволяет не зависеть от необходимости частого обращения к врачу.

Известно, что тестостерона ундеканоат, нормализуя уровень андрогенов, оказывает целый

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает изменения, характеризующиеся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови и сопровождающиеся симптомами гипогонадизма [1]. Патогенетическим лечением, направленным на восстановление нормального уровня тестостерона, является проведение заместительной терапии экзо-



ряд позитивных воздействий на различные органы и системы: уровень артериального давления (АД), массу тела и его строение, показатели жирового и углеводного обмена, эректильную функцию. Так, например, исследование J. Svartberg и соавт., посвященное изучению взаимосвязи дефицита эндогенного тестостерона, артериальной гипертонии и массы миокарда левого желудочка, продемонстрировало статистически значимую обратную взаимосвязь уровня тестостерона, АД и массы левого желудочка [2], а применение тестостерона ундеканоата в комплексной терапии артериальной гипертонии позволило не только достоверно снизить цифры систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), но и уменьшить дозу применявшихся ранее гипотензивных препаратов [3].

Как показано в ходе нескольких исследований, заместительная терапия препаратами тестостерона улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак и общего холестерина, а также уменьшает окружность талии [4]. Это подтверждается и результатами рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором приняли участие 50 мужчин с гипогонадизмом. Через 24 месяца у всех пациентов статистически достоверно снизились индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину), масса висцерального жира, объем талии, улучшились показатели маркеров атеросклероза, снизился уровень гликемии [5].

Однако не все исследователи отмечают одинаковое воздействие терапии препаратами тестостерона на уровень липидов. Так, К.Т. Khaw и соавт. зарегистрировали рост уровня холестерина при терапии препаратами тестостерона [6], М.Н. Emmelot-Vonk и соавт.

не выявили достоверного снижения уровня триглицеридов [7]. Представляют интерес данные открытого рандомизированного проспективного клинического исследования у 40 мужчин с гипогонадизмом, получавших 1000 мг тестостерона ундеканоата каждые 6–9 недель в течение 30 недель по сравнению с инъекциями тестостерона энантата 250 мг каждые 3 недели. Впоследствии исследование пролонгировалось еще на 114 недель. Его результаты не продемонстрировали изменений массы тела, но соотношение «окружность талии / окружность бедер» снизилось после проведенной терапии. Это свидетельствует о перераспределении жировой массы тела в пользу мышечной. Уровни холестерина сыворотки крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) статистически значимо снизились в течение первых 30 недель. Уровни гемоглобина и гематокрита значительно увеличились за первые 30 недель в обеих группах, при этом показатели не превысили верхнюю границу нормы, затем наблюдался стабильный уровень гематокрита и гемоглобина. В обеих группах уровень простатспецифического антигена (ПСА) также несколько возрос после 30 недель терапии, но в дальнейшем колебался в пределах нормальных значений. Последующее применение Небидо в течение более 114 недель показало отличные характеристики его эффективности и безопасности [8].

Возможности применения заместительной гормональной терапии у пациентов с андрогенным дефицитом и эректильной дисфункцией (ЭД) на практике ограничиваются под влиянием мнения о потенциальном развитии рака предстательной железы на фоне лечения препаратами тестостерона, особенно у пожилых мужчин. Хотя факт негативного влияния андрогенов при уже имеющемся раке предстательной железы известен и не подлежит сомнению, доказательств отрицательного воздействия андрогенов на воз-

никновение злокачественных новообразований предстательной железы не получено. Так, результаты ретроспективного исследования у 460 мужчин с раком предстательной железы подтвердили, что уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, не влияют на развитие рака предстательной железы [9].

Интересным представляется исследование, выполненное в США, в котором в течение 10 лет приняли участие 34 989 пациентов, получавших статины и имевших низкий уровень холестерина. По сравнению с контрольной группой пациенты с низким уровнем холестерина имели вдвое меньший риск развития рака предстательной железы и втрое меньший риск его метастазирования [10].

Заслуживает внимания наблюдение за 25 мужчинами, которые получали парентерально тестостерона ундеканоат 1000 мг каждые 12 недель в течение, по крайней мере, четырех лет. Это исследование было продолжением 30-недельного исследования, в котором эффекты тестостерона ундеканоата сравнивались с парентеральным введением тестостерона энантата. Концентрации тестостерона в плазме крови составили 11,9–15,9 нмоль/л (N (референсные значения) 10,0–30,0), уровни эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды, оставались стабильными. Уровни общего холестерина, ТГ не изменились, но уровень ЛПНП снизился, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) первоначально уменьшился (в течение первых 30 недель), а через 3 года существенно возрос. Уровень лептина, минеральная плотность костной ткани, АД, функции печени, уровни гемоглобина и гематокрита оставались стабильными, не выходя за верхнюю границу нормы. За первые 12 месяцев исследования было отмечено увеличение объема предстательной железы с  $19,7 \pm 8,8$  до  $22,0 \pm 8,4$  мл ( $p < 0,05$ ), но дальнейшего роста не наблюдалось. Несколько увеличился уровень ПСА – с  $0,67 \pm 0,38$

до  $0,75 \pm 0,35$  мкг/дл ( $p < 0,05$ ) – без какой-либо динамики после 12 месяцев терапии. Таким образом, авторы пришли к заключению о том, что использование тестостерона ундеcanoата – эффективный и безопасный метод лечения гипогонадизма у мужчин [11].

С целью изучения фармакокинетики и безопасности тестостерона ундеcanoата в 2007 г. в США было выполнено 24-недельное открытое, многоцентровое скрининговое исследование 130 мужчин, имеющих дефицит андрогенов. Безопасность оценивалась по биохимическим маркерам и побочным эффектам. К 24-й неделе средние значения гематокрита и гемоглобина увеличились по сравнению с исходными показателями. Средний уровень ПСА также возрос по сравнению с исходным, однако случаев рака предстательной железы и гинекомастии не наблюдалось в течение всего исследования [12].

В данной статье мы сопоставили результаты двух независимых исследований – международного многоцентрового пострегистрационного мониторингового исследования IPASS (International, Multi-center Post Authorization Surveillance Study on the Use of Nebido® to Assess Tolerability and Treatment Outcomes in Daily Clinical Practice), проведенного в 155 центрах 23 стран Европы (включая Россию), Азии, Латинской Америки и Австралии [13], и собственного исследования, проведенного в стационарах и амбулаторных учреждениях г. Москвы [14].

**Материалы и методы исследования IPASS и собственного исследования эффективности и безопасности Небидо у пациентов с гипогонадизмом**

Конечными точками исследования IPASS явилась оценка эректильной функции, либидо, уровня жизненной силы/активности, настроения и способности к концентрации внимания. В исследование было включено 1493 пациента в возрасте  $49,2 \pm 13,9$  года, получав-

ших инъекции Небидо в течение 9–12 месяцев.

Исследование, проведенное в Москве на базе ряда стационаров и поликлиник, включало 721 мужчину в возрасте  $51,5 \pm 11,9$  года, у которых был выявлен андрогенный дефицит на фоне соматических заболеваний. Целью этого исследования, помимо оценки эффективности и безопасности лечения Небидо у 140 пациентов в течение 52 недель [15], было изучение распространенности андрогенного дефицита и особенностей течения гипогонадизма у пациентов с соматическими заболеваниями [16].

Диагноз гипогонадизма в обоих исследованиях устанавливался на основании международных стандартов, требующих наличия симптомов андрогенного дефицита и низкого уровня общего тестостерона в сыворотке. Оценка симптомов андрогенного дефицита проводилась с помощью перечней и пятибалльных шкал Лайкерта, а также шкалы старения мужчин AMS (Aging Males Symptoms) и Международного индекса эректильной функции-5 (МИЭФ-5).

Оценка исходов лечения в исследованиях проводилась по следующим критериям:

- ✓ Изменение исходных лабораторных показателей в конце периода наблюдения.
- ✓ Изменение исходной субъективной оценки пациента до конца периода наблюдения.
- ✓ Изменение исходной тяжести симптомов или нарушений, связанных с низким уровнем тестостерона в конце периода наблюдения.
- ✓ Оценка параметров безопасности (особенно со стороны предстательной железы и гематокрита) (уровень гематокрита в нашей работе не исследовался).
- ✓ Оценка результатов лечения, по мнению пациентов, в конце периода наблюдения.

В исследование IPASS включались пациенты, страдающие первичным, вторичным или поздним гипогонадизмом, нуждающиеся

в терапии тестостероном, а также мужчины, ранее получавшие другие формы андрогензаместительной терапии. Уровень свободной фракции тестостерона соответствовал диапазону  $314 \pm 214$  пмоль/л. В наше исследование включались мужчины только с приобретенным гипогонадизмом. Уровень свободной фракции тестостерона составил  $137,9; 95,0 - 181,0$  (медиана (Me); 25–75%) пмоль/л.

В исследовании IPASS средний вес исследуемых составил  $86,8 \pm 17,6$  кг, окружность талии –  $99,5 \pm 15,25$  см. Предшествующую терапию андрогенами получал 641 человек, из которых 37,4% – инъекции тестостерона, 44,9% – гели тестостерона и 17,5% – капсулы. Средний уровень общего тестостерона до лечения составлял  $9,6 \pm 7,5$  нмоль/л. У пациентов имелись сопутствующие заболевания: сахарный диабет – у 14%, артериальная гипертония – у 26,1%, дислипидемия – у 22,2%, ЭД – у 64,7%. Наши пациенты имели следующие исходные характеристики: окружность талии –  $116,1 \pm 14,6$  см, масса тела –  $109,2 \pm 22,6$  кг. Предшествующая терапия андрогенами не проводилась. Средний уровень свободного тестостерона до лечения составлял  $142,4 \pm 15,3$  пмоль/л. Из сопутствующих заболеваний отмечались сахарный диабет 2 типа – у 14,2%, сахарный диабет 1 типа – у 2,9%, артериальная гипертония – у 16,9%, дислипидемия – у 27,4%, ЭД – у 78,4%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 18,6%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 7,1% исследуемых. Сочетание заболеваний (2 и более различных нозологических форм) отмечалось у 59,6% пациентов. Критериями исключения в обоих исследованиях были андрогензависимый рак предстательной железы или рак молочной железы у мужчин, активные опухоли печени или наличие их в анамнезе, гиперчувствительность к тестостерону, а также желаемое отцовство. Критериями исключения в нашей работе (дополнительно к вышепе-



андрология

речисленным) были заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона (гиперпролактинемия, гипотиреоз), выраженные нарушения функции почек и печени. Во время каждого из визитов в исследовании IPASS оценивались такие симптомы гипогонадизма, как приливы, избыточное потоотделение, нарушения сна и снижение физической силы. В конце каждого периода наблюдения пациент давал субъективную оценку удовлетворенности лечением, его общей переносимости и эффективности лечения в сравнении с ранее использовавшейся формой андрогенной терапии.

Частота досрочного выбывания из исследования IPASS составляла 17,5%, причем менее четверти пациентов выбывало по причине дискомфорта в месте инъекции, а большинство – по другим причинам, не связанным с нежелательными лекарственными реакциями. Различные нежелательные лекарственные реакции (все с частотой не более 4) явились причиной выбывания из исследования 31 мужчины (в основном дискомфорт в месте инъекции). В нашем исследовании досрочно выбывших не было, что связано с относительно небольшой выборкой по сравнению с исследованием IPASS.

### Результаты исследований

В исследовании IPASS наблюдалось значимое улучшение общих уровней сексуального влечения / либидо: доля пациентов с очень низким / низким уровнем снизилась с 64% до 10% после 5 инъекций. Число пациентов с высоким / очень высоким уровнем либидо возросло с 10% до 61% после 5 инъекций (общий критерий  $\chi^2$ :  $p < 0,0001$ ). Было отмечено благоприятное действие в отношении приливов: они отсутствовали у 49,8% мужчин на момент исходной оценки и у 79,1% мужчин на момент 5-й инъекции. Жалобы на избыточное потоотделение снижались аналогичным образом. Наблюдалось улучшение качества сна: доля пациентов с хорошим качеством сна увеличивалась с исходных 56%

до 88% после 5 инъекций (общий критерий  $\chi^2$ :  $p < 0,0001$ ).

Коррекция андрогенного дефицита в нашем исследовании с применением Небидо проводилась 50 пациентам с метаболическим синдромом. Из них 29 человек имели только артериальную гипертензию, 2 – ИБС, 4 – комбинацию артериальной гипертензии и ИБС, 6 – сочетание сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, 1 – сахарный диабет, артериальную гипертензию и ИБС, 8 пациентов – сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил  $34,4 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup>. На фоне терапии тестостероном мы отметили у всех больных положительную динамику тяжести клинической симптоматики андрогенного дефицита. Так, через 52 недели терапии средний балл по анкете AMS составил  $30,0 \pm 9,4$  против  $41,2 \pm 10,9$  до начала терапии ( $p = 0,0002$ ). Оценка лабораторных показателей андрогенного дефицита на фоне терапии тестостерона ундеканоатом также продемонстрировала положительную динамику по уровню свободного тестостерона крови и составила  $634 \pm 302$  пмоль/л в исследовании IPASS, а в нашем – 290,3; 186,0–364,0 пмоль/л (Ме; 25–75%).

На момент исходной оценки 65% пациентов исследования IPASS имели жалобы на ЭД. Этот показатель упал до 19% после 5-й инъекции тестостерона ундеканоата (общий критерий  $\chi^2$ :  $p < 0,0001$ ). Примерно 56% пациентов с ЭД любой степени, не получавших сопутствующей терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), отмечали снижение тяжести ЭД после лечения тестостерона ундеканоатом.

Во время периода наблюдения 15–16% пациентов получали сопутствующее лечение ингибиторами ФДЭ-5, а на фоне лечения тестостерона ундеканоатом отмечалось улучшение ответа на ингибиторы ФДЭ-5 с 35% до 57% после 5 инъекций (общий критерий  $\chi^2$ :  $p < 0,0001$ ). Доля пациентов с низким ответом на ингибиторы

ФДЭ-5 или отсутствием ответа снизилась с 25,2% до 12,2% после 5 инъекций. Доля пациентов со значимым ответом на ингибиторы ФДЭ-5 увеличилась с 35,1% до 56,6% на момент 5-й инъекции. Оценка выраженности ЭД проводилась исходно и через 52 недели от начала терапии. В нашем исследовании ЭД диагностирована у каждого третьего мужчины с артериальной гипертензией, у каждого второго – с ИБС и ХОБЛ и в 75% случаев – при сочетании этих заболеваний. Столь же высокой была частота ЭД у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Что касается тяжести ЭД, то в худшем положении находились пациенты с сахарным диабетом (тяжелая ЭД отмечена у 60% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 54,1% – с сахарным диабетом 2 типа), сочетанием сахарного диабета 2 типа с ИБС (64,5%) и с артериальной гипертензией (48,8%), а также при комбинации сахарного диабета, артериальной гипертензии и ХОБЛ (68%). Тяжелые нарушения эректильной функции также отмечены у больных с алкогольной болезнью печени.

Как показал проведенный корреляционный анализ, тяжесть ЭД ассоциировалась также со стажем сердечно-сосудистого заболевания, а между уровнем тестостерона и тяжестью ЭД обнаружена умеренно сильная положительная корреляция ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ).

У всех пациентов наблюдалась положительная динамика тяжести ЭД. Так, через 52 недели от начала терапии средний балл по анкете МИЭФ составил в среднем 20,0 против 14,2 до начала терапии ( $p = 0,005$ ). В нашем исследовании мы не наблюдали пациентов, не отреагировавших на терапию тестостероном без добавления к лечению ингибиторов ФДЭ-5.

В нашем исследовании коррекцию андрогенного дефицита с применением Небидо проводили изначально 50 пациентам. Из них 29 человек имели только артериальную гипертензию, 2 – ИБС, 4 – комбинацию артериальной гипертензии и ИБС, 6 – соче-



тание сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, 1 – сахарный диабет, артериальную гипертензию и ИБС и 8 – сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии. Средний ИМТ составил  $34,4 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup>. На фоне терапии тестостероном у всех больных мы отметили положительную динамику тяжести клинической симптоматики андрогенного дефицита. Так, через 52 недели средний балл по анкете AMS составил  $30,0 \pm 9,4$  против  $41,2 \pm 10,9$  до начала терапии ( $p = 0,0002$ ). Уровень свободного тестостерона с исходного  $137,9; 95,0-181,0$  (Ме; 25–75%) повысился до  $290,3; 186,0-364,0$  ( $p = 0,005$ ).

В исследовании IPASS в подгруппе пациентов с исходно повышенным уровнем HbA1c ( $> 6,1\%$ ) (среднее  $7,9\%$ ,  $n = 60$ ) наблюдалось его снижение на  $1,1\%$  на протяжении всего периода лечения (критерий Стьюдента:  $p < 0,0001$ ). В нашем исследовании влияние Небидо на течение сахарного диабета 2 типа оценивали у 20 пациентов (средний возраст  $65,5 \pm 7,0$  лет), отобранных из основной группы. В начале исследования уровень HbA1c составил  $9,3\%$ , к концу –  $6,9\%$ , снизившись на  $2,4\%$  ( $p < 0,001$ ).

САД в исследовании IPASS на фоне терапии Небидо снизилось с  $129,3 \pm 14,6$  до  $127,2 \pm 13,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,0002$ ), ДАД – с  $79,8 \pm 9,8$  до  $78,7 \pm 8,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,016$ ).

У наших пациентов с дефицитом андрогенов средний уровень САД и ДАД по данным суточного мониторинга был выше на  $41,4$  и  $16,7$  мм рт. ст. соответственно, по сравнению с группой с нормальным содержанием тестостерона ( $p = 0,002$ ). Это подтверждается и результатами корреляционного анализа, в соответствии с которым между уровнями САД и ДАД и общего тестостерона имеется обратная сильная корреляция ( $r = -0,85$ ,  $p = 0,00001$  и  $r = -0,8$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

В нашем исследовании мы оценивали влияние Небидо на уровень АД у 80 пациентов с артериальной гипертензией, разделенных методом пар на две одинаковые

по численности подгруппы из пациентов, которым была назначена либо одна гипотензивная терапия, либо гипотензивная терапия в комбинации с Небидо. У пациентов, получавших только гипотензивную терапию (бисопролол и гидрохлоротиазид), мы наблюдали снижение САД с  $167,4 \pm 8,3$  до  $138,4 \pm 4,2$  мм рт. ст., ДАД – с  $93,5 \pm 4,7$  до  $84,2 \pm 2,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,005$ ). В подгруппе пациентов, получавших тестостерон и гипотензивную терапию, САД снизилось со  $164,7 \pm 7,3$  до  $128,6 \pm 5,6$  мм рт. ст., ДАД – с  $91,6 \pm 3,8$  до  $79,5 \pm 3,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,005$ ).

В исследовании IPASS уровень ТГ снизился со  $160,0 \pm 100,5$  до  $143,9 \pm 87,2$  ( $p < 0,0001$ ), общего холестерина – с  $197,0 \pm 46,5$  до  $187,3 \pm 44,3$  ( $p < 0,0001$ ), холестерина ЛПВП – повысился с  $47,4 \pm 18,3$  до  $48,3 \pm 16,1$  ( $p = 0,3$ ), холестерина ЛПНП – снизился с  $115,9 \pm 40,6$  до  $110,9 \pm 39,2$  ( $p = 0,0017$ ) мг/дл. В нашем исследовании влияние Небидо на уровень липидов оценивали у 40 пациентов. Уровень ТГ снизился с  $2,2 \pm 1,7$  до  $1,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), общего холестерина – с  $6,9 \pm 1,2$  до  $5,8 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), холестерина ЛПНП – с  $3,0 \pm 0,6$  до  $2,6 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), холестерина ЛПВП – повысился с  $0,9$  до  $1,0$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в нашем исследовании отмечено снижение уровня холестерина в среднем на  $1,1$  ммоль/л, а также уровней ЛПНП и ТГ, при этом отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП.

В нашем исследовании мы наблюдали положительную динамику антропометрических данных у всех пациентов. Так, за 52 недели терапии масса тела у пациентов уменьшилась в среднем на  $5,7$  кг, окружность талии – на  $5,8$  см. Положительная динамика наблюдалась и по ИМТ: через 52 недели после начала лечения этот показатель снизился с  $34,4 \pm 6,2$  до  $33,1 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ). Снижение произошло в среднем на  $1,3$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,005$ ).

В исследовании IPASS наблюдалось небольшое снижение веса –

с  $86,8$  до  $85,6$  кг, не достигшее статистической значимости ( $p = 0,08$ ), однако уменьшение окружности талии (для ранее не получавших тестостерон и ранее леченных пациентов) с исходных  $100$  до  $96$  см к моменту 5-й инъекции было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). В нашем исследовании произошло снижение массы тела с  $109,2 \pm 22,6$  до  $103,5 \pm 22,6$  кг ( $p < 0,005$ ), а окружность талии уменьшилась с  $116,1 \pm 14,6$  до  $110,3 \pm 11,2$  см ( $p = 0,0005$ ).

### Вопросы безопасности терапии

В исследовании IPASS нежелательные лекарственные реакции встречались относительно редко: у  $83$  ( $5,8\%$ ) пациентов. Лишь в одном случае было зарегистрировано увеличение предстательной железы и задержка мочи ( $0,1\%$ ). Средний уровень ПСА в целом возрастал с  $1,1 \pm 0,9$  до  $1,3 \pm 1,2$  нг/мл, после чего оставался стабильным ( $p < 0,0001$ ). У 11 мужчин уровень ПСА поднялся выше  $4$  нг/мл. В четырех случаях имелись клинические обоснования проведения биопсии предстательной железы, но ни в одном из них рак предстательной железы обнаружен не был. Предстательная железа – это орган-мишень для андрогенов, поэтому некоторое повышение уровня ПСА на фоне терапии тестостероном вполне объяснимо известным фармакологическим механизмом.

В нашем исследовании средние значения ПСА достоверно не увеличивались. Так, средний уровень ПСА исходно составил  $0,9 \pm 0,7$  нг/мл, а через 30 недель –  $1,1 \pm 0,9$  нг/мл ( $p = 0,3$ ). Лишь у одного пациента уровень ПСА составил  $4$  нг/мл, тем не менее лечение было продолжено. Объем предстательной железы увеличивался незначительно, но оставался в физиологических пределах. У 16 пациентов, получавших тестостерон, до начала терапии была выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы. На фоне терапии тестостероном у них оценивалась клиническая симптоматика рас-



стройств мочеиспускания с использованием Международной шкалы оценки простатических симптомов (IPSS, International Prostatic Symptom Score). До начала терапии средний балл по шкале составил  $6,2 \pm 2,7$ , при повторном опросе через 30 недель терапии выраженность симптомов со стороны нижних мочевых путей значительно уменьшилась – средний балл по IPSS составил  $2,1 \pm 0,7$  ( $p = 0,0002$ ). Все пациенты отметили улучшение мочеиспускания, сокращение количества ночных мочеиспусканий.

Уровень гематокрита, оцениваемый в исследовании IPASS, повышался с исходных  $42,8 \pm 6,6\%$  до  $44,5 \pm 6,1\%$  после 5 инъекций ( $p < 0,0001$ ). Изменение этого показателя в пределах диапазона нормы не может рассматриваться в качестве нежелательного явления. 75-й перцентиль был равен 46,4% на момент исходной оценки и 48,8% на момент 5-й инъекции. Нежелательные явления со стороны сердца были установлены у семи пациентов исследования IPASS. Случаи сердечной недостаточности и периферических отеков, связанных с сердечной недостаточностью, отсутствовали. Эти события развивались на фоне имеющихся сердечно-сосудистых нарушений. Острых сосудистых осложнений в нашем исследовании не отмечено.

Определено значимое улучшение балльных оценок психических и психо-сексуальных функций (либидо, уровень жизненных сил, общее настроение и способность к концентрации внимания), уменьшение окружности талии, а в нашем исследовании – и массы тела, так как все пациенты нашего исследования исходно имели ожирение (в отличие от исследования IPASS). Артериальное давление и показатели липидного спектра благоприятно и значимо улучшались. По истечении четырех интервалов между инъекциями тестостерона ундеканата процентная доля пациентов с низким уровнем сексуального влечения / либидо, а также с ЭД различной степени

тяжести снижалась. На момент последнего наблюдения подавляющее число пациентов были «довольны» или «очень довольны» лечением Небидо. Нежелательные явления и нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 12% и 6% пациентов соответственно и имели в основном легкую или среднюю тяжесть. Случаев развития рака предстательной железы не наблюдалось ни в одном исследовании.

### Обсуждение

В обоих исследованиях инъекционной формы тестостерона ундеканата длительного действия в крупной международной выборке мужчин с гипогонадизмом была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость такого лечения в ежедневной клинической практике в различных странах мира. Результаты позволяют говорить о клинически значимой эффективности терапии, особенно в отношении сексуальной функции.

При применении тестостерона ундеканата в режиме монотерапии по поводу ЭД было определено значимое улучшение состояния. Перевод мужчин, ранее получавших другие лекарственные формы тестостерона, на тестостерон ундеканат сопровождался дополнительным благоприятным эффектом. В случае одновременного применения тестостерона ундеканата с ингибиторами ФДЭ-5 наблюдалась еще более высокая терапевтическая эффективность. Значимого снижения веса на фоне лечения тестостерона ундеканатом не происходило (исследование IPASS), однако наблюдалась отрицательная динамика массы тела у пациентов с исходно высоким весом; охват талии значимо снижался в обоих исследованиях. Были зарегистрированы значительные благоприятные изменения липидного спектра, которые касались ТГ, общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке. Согласно некоторым сообщениям, лечение тестостероном сопровождается снижением уровня

холестерина ЛПВП, однако это наблюдение обычно регистрируется в исследованиях с более высоким исходным средним уровнем тестостерона. В нашем исследовании подобное изменение отсутствовало – уровень холестерина ЛПВП оставался стабильным во время лечения. Исходно повышенный уровень HbA1c значимо снижался (повышенный уровень HbA1c свидетельствует о неблагоприятном или нарушенном обмене глюкозы / инсулинорезистентности).

В условиях тщательного наблюдения за пациентами случаев рака предстательной железы зарегистрировано не было, хотя мы предполагали, что в столь крупном исследовании могут встретиться такие пациенты. На этом показателе, а также на оценках суррогатных маркеров, таких как изменение уровня ПСА и гематокрита, основана оценка общей безопасности препаратов тестостерона. Экзогенный тестостерон не оказал значимого действия на предстательную железу в данном относительно краткосрочном исследовании в широких слоях населения.

### Заключение

Применение инъекционной формы тестостерона ундеканата в рамках ежедневной клинической практики продемонстрировало возможность подбора дозы и индивидуализации терапии у пациентов с гипогонадизмом. Благодаря способу применения, обеспечивающему стабильную концентрацию тестостерона в сыворотке и высокий уровень приверженности лечению, выводы, сделанные на основании результатов обоих анализировавшихся исследований, подкрепляют современный взгляд на целесообразность и эффективность заместительной терапии у мужчин с подтвержденным гипогонадным состоянием в условиях реальной клинической практики. Обширный опыт, полученный в обоих исследованиях, включает важные наблюдения и сведения для врачей, предлагающих своим пациентам лечение тестостероном. ❁