



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеканоата для лечения мужского гипогонадизма: опыт 10-летнего клинического применения – от истории создания до современной доказательной базы эффективности и безопасности

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Л.О. Ворслов^{1,2}, Ю.А. Тишова^{1,2},
Е.А. Греков¹, А.М. Фомин^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В статье обобщены результаты новейших систематических обзоров и метаанализов. С учетом принципов доказательной медицины рассматриваются практические аспекты клинической эффективности и безопасности одного из наиболее популярных современных препаратов тестостерона для лечения мужского гипогонадизма – пролонгированного инъекционного тестостерона ундеканоата, разрешенного к применению в более чем 100 странах мира. Клинический опыт использования данной формы тестостерона в Европе и России превышает 10 лет, поэтому тестостерона ундеканоат входит в число наиболее изученных препаратов тестостерона в мире. На основании имеющихся доказательных данных показано позитивное влияние данного препарата в рамках андроген-заместительной терапии на параметры строения тела, углеводный обмен, эндотелиальную дисфункцию, сексуальную функцию, симптомы нижних мочевых путей, остеопороз, депрессивную симптоматику у гипогонадных мужчин. При этом имеются неоспоримые доказательства высокой безопасности терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом, согласно которым такая терапия не сопровождается повышением рисков рака предстательной железы de novo.

Ключевые слова: мужской гипогонадизм, андроген-заместительная терапия, тестостерона ундеканоат, безопасность, эффективность, рак предстательной железы, доказательная медицина



Введение

С точки зрения патофизиологии мужской гипогонадизм определяется как клиническое состояние, характеризующееся неадекватной гонадной продукцией сперматозоидов и/или тестостерона вследствие различных тестикулярных повреждений или недостаточной стимуляции ткани яичек основными регулирующими гормонами – гипофизарными гонадотропинами. К ним относятся фолликулостимулирующий гормон, необходимый для запуска и обеспечения сперматогенеза, и лютеинизирующий гормон, регулирующий синтез тестостерона в клетках Лейдига яичек и поддерживающий нормальный сперматогенез. Однако термин «мужской гипогонадизм» очень редко используется в клинической практике для обозначения репродуктивных нарушений у мужчин. Как правило, они обозначаются термином «мужское бесплодие» [1]. Чаще всего под мужским гипогонадизмом понимают нарушение тестикулярного стероидогенеза в клетках Лейдига яичек, сопровождающееся различными клиническими проявлениями недостаточности эффектов тестостерона [2, 3].

Мужской гипогонадизм считается первичным (гипергонадотропным) при наличии любых анатомо-функциональных нарушений в яичках и исходно интактной гипофизарной регуляции или вторичным (гипогонадотропным) при нарушениях гипофизарной регуляции и исходно интактных яичках. Нормогонадотропный гипогонадизм возникает при нарушениях механизма обратной отрицательной связи между яичками и гипофизом (например, на фоне ожирения за счет патологических эффектов гормона жировой ткани лептина или при физиологическом старении – возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит) [1]. Симптомы мужского гипогонадизма могут развиваться в результате частичной или полной нечувствительности тканей к тестостерону или его метаболитам (5-альфа-дигидротестостерону или эстрогенам), а также вследствие уменьшения биодоступности тестостерона,

например, при повышении в крови уровня альбуминов или глобулина, связывающего половые стероиды. Кроме того, различают врожденный или приобретенный мужской гипогонадизм. Врожденный или рано дебютирующий мужской гипогонадизм клинически протекает более тяжело и драматично по сравнению с формами гипогонадизма, развивающимися с возрастом (например, возрастной андрогенный дефицит). Выбор метода коррекции мужского гипогонадизма определяется тремя ключевыми факторами:

- 1) формой гипогонадизма;
- 2) временем его возникновения;
- 3) ожиданиями и потребностями пациента [4].

Когда сохранение фертильности для пациентов с гипогонадизмом не является насущной потребностью, а ставится задача поддержания всех других андроген-зависимых функций, андроген-заместительная терапия представляется наиболее оптимальной фармакотерапевтической опцией [1–4].

История синтеза тестостерона и современные тренды мирового рынка препаратов тестостерона

Историческое развитие андроген-заместительной терапии превосходно описано в недавнем обзоре ведущих немецких андрологов [5]. Так, в конце XIX в. впервые в истории науки профессор университета в Геттингене (Германия) А.А. Berthold показал, что кастрация цыплят мужского пола предотвращает их развитие в петухов, это открытие сделало его пионером современной эндокринологии. В 1929 г. хирург J. Sveinsson трансплантировал фрагменты яичек от нуждающегося в деньгах фермера бизнесмену и впоследствии утверждал, что пациент смог удовлетворять 23-летнюю жену и даже стал отцом троих детей.

Однако учение о тестостероне, пока он не был синтезирован для клинического применения вплоть до 1930-х гг., основывалось на ненаучных принципах. «Эндокринология получила акушерское уродство при рождении», – так писал выдающийся современный эндокринолог

Н. Evans о гормональной терапии начала XX в. Характерные для этого периода времени клинические случаи дискредитировали эндокринологию, заставив современников говорить, что она базируется исключительно на коммерческой основе [5]. Только в 1932 г. А. Butenandt изолировал первый стероидный андроген (андростерон) из многих тысяч литров мочи, что положило конец эпохе ненаучного развития эндокринологии тестостерона.

В 1935 г. К. David и Е. Laqueur извлекли и очистили несколько миллиграммов более сильного, чем андростерон, андрогенного стероида, который они и назвали тестостероном. В том же самом году группы А. Butenandt из Геттингена и L. Ruzicka и A. Wettstein из Базеля одновременно осуществили химический синтез тестостерона, получив за это Нобелевскую премию по химии несколько лет спустя [5].

Несмотря на то что препараты тестостерона доступны для клинического применения уже почти 80 лет, потребление препаратов тестостерона во всем мире резко выросло (в 10–12 раз) только в последние два десятилетия [5]. Так, в Австралии за последние 20 лет расходы на производство препаратов тестостерона возросли, по разным оценкам, не менее чем в девять раз и составили в 2010 г. 16,3 млн долларов, при этом за последние 15 лет существенно увеличилось производство инъекционных и трансдермальных форм тестостерона [6]. В США с 2001 до 2011 г. использование препаратов тестостерона среди мужчин 40 лет и старше увеличилось почти в 4 раза: с 0,81% в 2001 г. до 2,91% в 2011 г., что привело к увеличению продаж тестостерона с 324 млн долларов в 2002 г. до 2 миллиардов долларов в 2011 г. [7].

История создания инъекционной формы тестостерона ундеканата

В 1980-х гг. Всемирная организация здравоохранения инициировала специальную программу (Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction) для изучения воз-

Урология



Таблица. Основные клинические эффекты терапии тестостерона ундеканоатом у гипогонадных мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых клинических рандомизированных исследований [8]

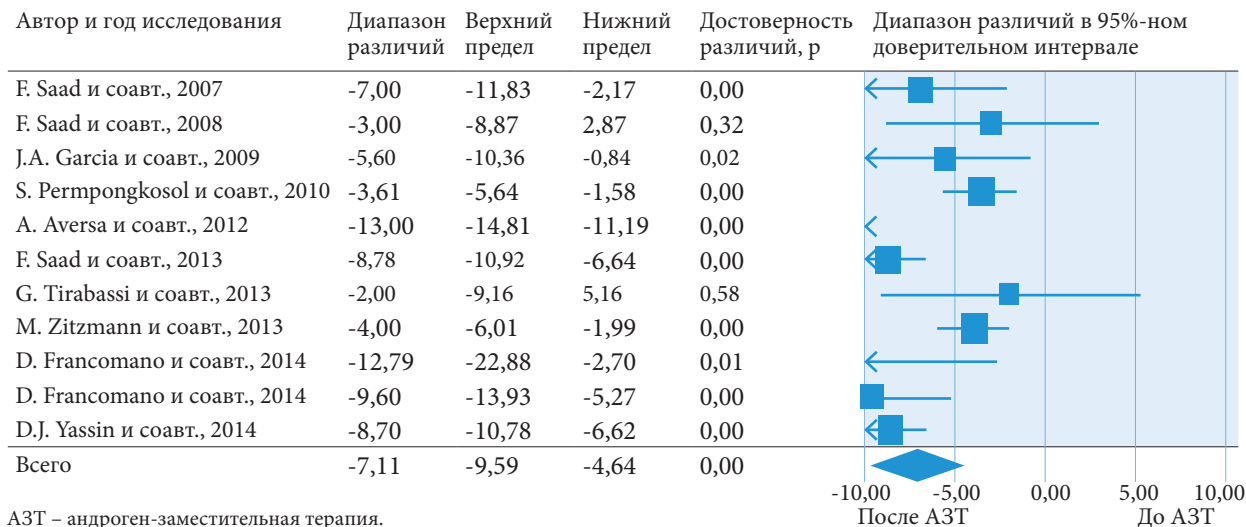
Клинический эффект	Клинические рандомизированные исследования	
	плацебоконтролируемые	плацебонеконтролируемые
Индекс массы тела	Уменьшается	Без изменений
Жировая масса	Уменьшается	Уменьшается
Масса тела	Уменьшается	Без изменений
Профиль глюкозы	Улучшается	Улучшается
Липидный профиль	Улучшается	Без изменений
Артериальное давление	Снижается	Без изменений
Сексуальная функция	Улучшается	Улучшается
Симптомы нижних мочевых путей	Уменьшаются	Без изменений
Депрессия	Уменьшается	Данных недостаточно для метаанализа
Минеральная плотность костной ткани	Улучшается	Данных недостаточно для метаанализа

возможности изменения химической структуры имевшихся тогда препаратов эфиров тестостерона с целью увеличения продолжительности «жизни молекулы». К слову, тогда уже в практике имелся пероральный препарат тестостерона ундеканоата. Его недостаточно удовлетворительные фармакодинамические характеристики (необходимость приема несколько раз в сутки, непредсказуемая всасываемость в желудочно-кишечном тракте и т.д.) не позволяли обеспечить длительную и стабильную концентрацию тестостерона в крови. В результате модификации молекулы тестостерона ундеканоата (перевод гидрофобного кислотного остатка в 17-бета-позицию) удалось повысить ее липофильные свойства

и существенно увеличить период полувыведения по сравнению с другими эфирами тестостерона. Так на основе масла семян зеленого чая был создан инъекционный пролонгированный препарат тестостерона ундеканоата, который впервые прошел апробацию в Китае на гипогонадных пациентах, получавших 500 мг ежемесячно. Однако тогда большой объем инъекции (8 мл для 1000 мг) создавал определенные проблемы с внутримышечным введением препарата. Позже был разработан новый формуляр для депо-препарата, что сделало возможным обеспечить дозу 250 мг тестостерона ундеканоата в объеме 1 мл масляного раствора. Наконец разработчики препарата остановились на его

современной форме – ампуле 4 мл, содержащей 1000 мг тестостерона ундеканоата в масляном растворе бензилбензоата и рафинированного касторового масла [2, 3]. Первые маркетинговые испытания инъекционного тестостерона ундеканоата начались в Финляндии 25 ноября 2003 г., и уже в 2004 г. он появился в Латинской Америке, Азии и ряде европейских стран.

В марте 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США зарегистрировало еще один инъекционный депо-препарат на основе тестостерона ундеканоата, который выпускается в виде ампул по 3 мл масляного раствора, содержащего 750 мг тестостерона ундеканоата.



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 1. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоата на окружность талии (см) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



Таким образом, в настоящее время инъекционный тестостерона ундеканоат доступен по всему миру, разрешен к применению в более чем 100 странах и продается в более чем 80 странах.

Результаты клинических рандомизированных исследований эффективности пролонгированного инъекционного препарата тестостерона ундеканоата

Недавний метаанализ 2014 г., оценивавший эффективность инъекционного тестостерона ундеканоата, содержит ссылки на 99 статей, 33 из которых были включены в метаанализ, при этом в 11 работах представлены результаты плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследований [8–18].

Метаанализ основан на результатах лечения 3359 мужчин, получавших инъекции тестостерона ундеканоата, и 478 пациентов, получавших плацебо. Средняя продолжительность андроген-заместительной терапии составила 34,1 месяца. Средний возраст пациентов по всем исследованиям составил 56,8 года. Базовый уровень общего тестостерона крови – 8,4 нмоль/л, а индекс массы тела (ИМТ) – 30,5 кг/м².

Из 33 отобранных для метаанализа клинических рандомизированных исследований в шести исследованиях оценивалось влияние андроген-заместительной терапии в сме-

шанной популяции (гипогонадные/эугонадные пациенты), а 27 исследований оценивали эффекты тестостерона у мужчин с гипогонадизмом (уровень общего тестостерона ≤ 12 нмоль/л) (таблица) [8].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом на параметры строения тела

Из 33 исследований, вошедших в метаанализ, в 18 имеется информация о динамике ИМТ до и после инъекций тестостерона ундеканоата. В целом использование инъекционного тестостерона ундеканоата ассоциировалось со значительным снижением ИМТ. Метарегрессионный анализ показал, что динамика снижения ИМТ на фоне применения инъекционного тестостерона ундеканоата была значительно слабее у пожилых пациентов, но в целом зависела от длительности андроген-заместительной терапии. Это позволяет утверждать, что максимальный эффект андроген-заместительной терапии достигается у более молодых мужчин, в том числе страдающих ожирением, которые получали терапию тестостероном в течение более длительного времени.

Положительный эффект инъекций тестостерона ундеканоата по снижению ИМТ был подтвержден в мультивариантном анализе после поправки на возраст, ИМТ и длительность терапии. Тем не менее когда анализ был стратифицирован

в зависимости от исходных характеристик пациентов, эти данные были подтверждены только для исследований с участием гипогонадных мужчин (общий уровень тестостерона ≤ 12 нмоль/л), но не для смешанных групп пациентов. К тому же позитивный эффект инъекционного тестостерона ундеканоата в отношении снижения ИМТ был подтвержден только в неконтролируемых исследованиях. Однако именно с применением тестостерона ундеканоата в значительной степени было связано уменьшение жировой массы как в неконтролируемых, так и плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях (рис. 1) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом на гликемический профиль и артериальное давление

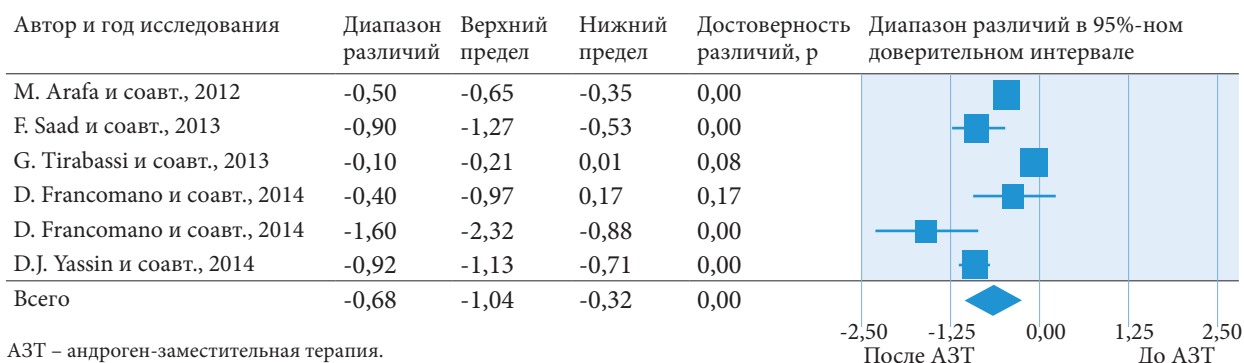
Только в неконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях было показано значительное улучшение профиля глюкозы и гликированного гемоглобина HbA1c на фоне применения инъекционного тестостерона ундеканоата, а также благоприятное влияние такой терапии на инсулинорезистентность. Последняя оценивалась по математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR).



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 2. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоата на уровень глюкозы в крови (ммоль/л) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]

Урология



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 3. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на уровень гликированного гемоглобина HbA1c (%) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 4. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на эректильную функцию у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 5. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на выраженность симптомов нижних мочевых путей (по шкале IPSS) по данным плацебоконтролируемых и плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 12, 27–29, 33]



Положительный эффект инъекционного тестостерона ундеканата в отношении углеводного обмена в гомогенных группах только гипогонадных мужчин (оценка уровня гликированного гемоглобина HbA1c) наблюдался и в плацебо-контролируемых исследованиях. Применение инъекционного тестостерона ундеканата ассоциировалось и с достоверным улучшением липидного профиля (снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, повышение уровня липопротеинов высокой плотности) в неконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях. Аналогичные результаты наблюдались в отношении систолического и диастолического артериального давления (рис. 2 и 3) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на сексуальную функцию

Терапия инъекционным тестостерона ундеканатом приводила к значительному улучшению эректильной функции в неконтролируемых исследованиях, но эта тенденция не была столь очевидной в плацебоконтролируемых исследованиях. При изучении однородных групп, состоящих из гипогонадных мужчин (уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л), в начале исследования отмечался положительный эффект инъекционного тестостерона ундеканата в отношении эректильной функции как в плацебоконтролируемых, так и в неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (рис. 4) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на симптомы нижних мочевых путей

В неконтролируемых исследованиях терапия инъекционным тестостерона ундеканатом сопровождалась значительным уменьшением выраженности симптомов нижних мочевых путей у гипогонадных

мужчин, выраженность которых оценивалась по международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS). Однако в плацебо-контролируемых клинических рандомизированных исследованиях этот эффект не был достоверным. Тем не менее при исследовании гомогенных групп только гипогонадных мужчин тенденция к значительному положительному эффекту в отношении симптомов нижних мочевых путей наблюдалась и в плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях (рис. 5).

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на другие параметры

К настоящему времени в неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях доказан такой положительный эффект терапии инъекционным тестостерона ундеканатом, как улучшение минеральной плотности костной ткани и купирование симптомов депрессии (рис. 6).

Безопасность пролонгированной формы препарата тестостерона ундеканата в отношении риска рака предстательной железы

О высокой степени безопасности терапии тестостерона ундеканатом в отношении риска развития рака предстательной железы сообщается в самых последних систематических обзорах и метаанализах [56]. Согласно имеющимся данным, терапия тестостерона ундеканатом, как и любыми доступными в клинике препаратами тестостерона, не сопровождается достоверным повышением риска развития аденокарциномы предстательной железы, характерной для мужской популяции в целом. Терапия остается безопасной даже при наличии симптомов возрастного андрогенного дефицита у мужчин, перенесших радикальное лечение локального рака предстательной железы. При этом назначение андроген-за-

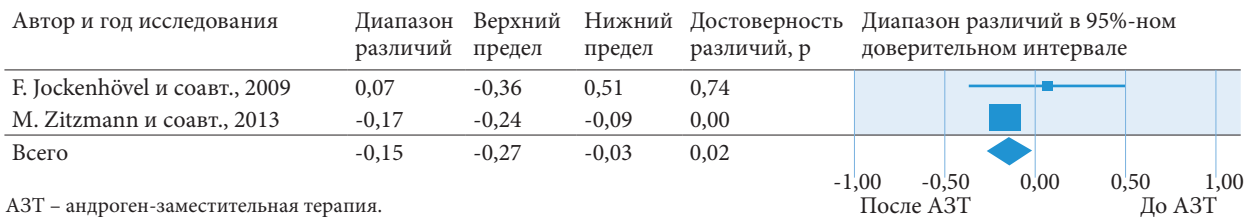
местительной терапии имеет определенный профилактический эффект в отношении рецидивов рака простаты в ложе железы, достоверно снижая их после радикальной простатэктомии, по разным данным, в 1,5–4 раза [57–66].

M.R. Feneley и M. Carruthers (2012) в своем систематическом обзоре приводят результаты 20-летнего наблюдения за 1365 мужчинами в возрасте 28–87 лет (средний возраст 55 лет) с симптоматическим андрогенным дефицитом, которые получали андроген-заместительную терапию [67]. Каждые шесть месяцев им выполнялись обследования, необходимые для своевременного обнаружения рака предстательной железы. На общие 212 лет терапии (или 2966 человеко-лет) у этих пациентов в течение 1–12 лет наблюдения было диагностировано 14 новых случаев рака простаты. Все опухоли оказались локализованными и потенциально курабельными. В ходе терапии достоверных изменений уровней фракций простатического специфического антигена (ПСА) крови не наблюдалось. Таким образом, у этих пациентов уровень ПСА не играл роль маркера рака предстательной железы. Авторы подчеркивают, что при адекватном мониторинге простаты андроген-заместительная терапия различными формами тестостерона безопасна [67].

Специфические побочные эффекты андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом

Согласно мнению большинства экспертов, инъекционный тестостерона ундеканат у мужчин крайне редко вызывает специфические побочные эффекты андроген-заместительной терапии [8]. Поскольку инъекционный тестостерона ундеканат является масляным раствором, то для него, как и для других аналогичных препаратов, теоретически существует риск развития легочной тромбоэмболии различной степени тяжести, но о таком виде осложнений при правильном

Урология



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 6. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоата на выраженность депрессивных симптомов по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 9, 26]

введении масляного раствора тестостерона ундеканоата сообщается крайне редко.

Основная профилактика легочных тромбоэмболий на фоне применения любых масляных лекарственных препаратов, включая инъекционный тестостерона ундеканоат, заключается в соблюдении методики внутримышечного введения препарата с контролем нахождения иглы вне просвета сосуда. Для этого перед введением тестостерона ундеканоата следует потянуть поршень шприца на себя – при отсутствии ретроградного поступления в шприц крови инъекция не несет в себе никакой тромбоэмболической опасности. При появлении крови в шприце при потягивании поршня на себя следует прекратить работу в данной области и выполнить введение препарата в другом месте. Иногда во время или сразу после инъекции могут быть такие системные симптомы, как головокружение, гипергидроз, гипотензия, парестезии или обморок. Они полностью обратимы. В связи с этими потенциальными рисками врач должен наблюдать за состоянием пациента в течение 30 минут после введения инъекционного препарата тестостерона ундеканоата.

До сих пор ни об одном случае смерти в результате инъекционного введения тестостерона не сообщалось. Кроме того, частота легочных тромбоэмболических событий при введении тестостерона ундеканоата в контролируемых и неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях, включавших 3556 пациентов, которые получили в общей сложности более 20 000 инъекций тестостерона ундеканоата, составила

0,7 случаев (95%-ный доверительный интервал 0,6–0,8) на 10 000 доз инъекционного тестостерона ундеканоата [8]. Подобные реакции описываются и для масляных препаратов тестостерона короткого действия – эфиров тестостерона [68].

Другим побочным эффектом любой андроген-заместительной терапии, особенно часто наблюдающимся при применении старых препаратов тестостерона короткого действия – эфиров тестостерона, является вторичный эритроцитоз. Его частота на фоне инъекций тестостерона ундеканоата и плацебо достоверно не отличается, по крайней мере в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях.

Негативные эффекты инъекционного тестостерона ундеканоата в отношении предстательной железы также достоверно не отличаются от таковых в группе плацебо. В последнем метаанализе 2014 г. отражено уменьшение симптоматики по шкале IPSS [8]. Это позволяет сделать вывод, что гипогонадизм мешает правильной дифференциации и функционированию предстательной железы, а снижение тестостерона может приводить к возникновению аутоиммунного воспаления предстательной железы – одной из ведущих причин доброкачественной гиперплазии предстательной железы [8, 69–71]. Повышение уровня ПСА – андроген-зависимого протеина – ожидается у гипогонадных мужчин на фоне терапии любой формой тестостерона, включая инъекционный тестостерона ундеканоат. Однако интересно отметить, что ни в одном рандомизированном клиническом исследовании не со-

общается о достоверном повышении уровня ПСА или случае рака предстательной железы [8, 72].

Заключение

Мужской гипогонадизм – это хроническое патологическое состояние, которое крайне негативно влияет практически на все аспекты жизни мужчины и нередко ведет к существенным физическим, психологическим и социальным последствиям для его здоровья. Поэтому очевидна необходимость своевременной диагностики и коррекции мужского гипогонадизма.

Инъекционная форма пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата используется в современной европейской клинической практике уже более десяти лет. Результаты самого нового метаанализа 2014 г., обобщающего опыт применения тестостерона ундеканоата, наглядно демонстрируют высокую клиническую эффективность этой формы тестостерона в лечении различных клинических проявлений мужского гипогонадизма.

При правильном отборе кандидатов для проведения андроген-заместительной терапии, всестороннем обследовании пациента, адекватной оценке исходных клинико-лабораторных данных и наличии показаний для андроген-заместительной терапии, а также при регулярном мониторинге состояния предстательной железы терапия инъекционным пролонгированным тестостерона ундеканоатом оказывается не только высокоэффективной, но и безопасной с точки зрения отсутствия влияния на риск развития рака предстательной железы. ☺



Литература

1. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
2. Buvat J, Maggi M., Guay A., Torres L.O. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. № 1. P. 245–284.
3. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L. et al. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction // Asian J. Androl. 2012. Vol. 14. № 2. P. 251–259.
4. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Maggi M. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2012. Vol. 17. № 2. P. 239–259.
5. Nieschlag E., Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. № 2. P. 161–168.
6. Handelsman D.J. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992–2010 // Med. J. Aust. 2012. Vol. 196. № 10. P. 642–645.
7. Baillargeon J., Urban R.J., Ottenbacher K.J. et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011 // JAMA Intern. Med. 2013. Vol. 173. № 15. P. 1465–1466.
8. Corona G., Maseroli E., Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 13. P. 1903–1926.
9. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: 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. 2013. Vol. 10. № 2. P. 579–588.
10. Minnemann T., Schubert M., Hübler D. et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate // Aging Male. 2007. Vol. 10. № 3. P. 155–158.
11. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double blinded placebo-controlled Moscow study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 5. P. 602–612.
12. Kalinchenko S., Vishnevskiy E., Koval A. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study // Aging Male. 2008. Vol. 11. № 2. P. 57–61.
13. Mathur A., Malkin C., Saeed B. et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. № 3. P. 443–449.
14. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 10. P. 3495–3503.
15. Fennell C., Sartorius G., Ly L.P. et al. Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 1. P. 102–109.
16. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 7. P. 2572–2582.
17. Francomano D., Bruzziches R., Barbaro G. et al. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study // J. Endocrinol. Invest. 2014. Vol. 37. № 4. P. 401–411.
18. Corona G., Isidori A.M., Buvat J. et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 6. P. 1577–1592.
19. Saad F., Gooren L., Haider A., Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome // Arch. Androl. 2007. Vol. 53. № 6. P. 353–357.
20. Agle Dahl I., Hansen J.B., Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. Vol. 68. № 7. P. 641–648.
21. Giltay E.J., Haider A., Saad F., Gooren L.J. C-reactive protein levels and ageing male symptoms in hypogonadal men treated with testosterone supplementation // Andrologia. 2008. Vol. 40. № 6. P. 398–400.
22. Kurbatov D., Kuznetsky J., Traish A. Testosterone improves erectile function in hypogonadal patients with venous leakage // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 6. P. 630–637.
23. Saad F., Gooren L.J., Haider A., Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 1. P. 102–105.
24. Svartberg J., Agle Dahl I., Figenschau Y. et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip // Int. J. Impot. Res. 2008. Vol. 20. № 4. P. 378–387.
25. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. № 10. P. 919–927.
26. Jockenhövel F., Minnemann T., Schubert M. et al. Comparison of longacting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 160. № 5. P. 815–819.
27. Moon du G., Park M.G., Lee S.W. et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 6. P. 2253–2260.
28. Permpongkosol S., Tantirangsee N., Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone un-

УРОЛОГИЯ



- decanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 11. P. 3765–3374.
29. Garcia J.A., Sanchez P.E., Fraile C., Escovar P. Testosterone undecanoate improves erectile dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome refractory to treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors alone // *Andrologia*. 2011. Vol. 43. № 5. P. 293–296.
30. Arafa M., Zohdy W., Aboulsoud S., Shamloul R. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus // *Andrologia*. 2012. Vol. 44. Suppl. 1. P. 756–763.
31. Ho C.C., Tong S.F., Low W.Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of longacting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 2. P. 260–265.
32. Tong S.F., Ng C.J., Lee B.C. et al. Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 604–611.
33. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 96–102.
34. Hoyos C.M., Yee B.J., Phillips C.L. et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 531–541.
35. Jo D.G., Lee H.S., Joo Y.M., Seo J.T. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome // *Yonsei Med. J.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 1331–1335.
36. Ko Y.H., Moon du G., Moon K.H. Testosterone replacement alone for testosterone deficiency syndrome improves moderate lower urinary tract symptoms: one year follow-up // *World J. Mens Health*. 2013. Vol. 31. № 1. P. 47–52.
37. Saad F., Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
38. Traish A.M., Haider A., Doros G., Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68. № 3. P. 314–329.
39. Tan W.S., Low W.Y., Ng C.J. et al. Efficacy and safety of long-acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men: a randomised controlled study // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. № 7. P. 1130–1140.
40. Tirabassi G., Delli Muti N., Corona G. et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism independently influences recovery of male sexual function after testosterone replacement therapy in postsurgical hypogonadotropic hypogonadism // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 5. P. 1302–1308.
41. Tirabassi G., Delli Muti N., Corona G. et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism regulates the metabolic effects of testosterone replacement therapy in male postsurgical hypogonadotropic hypogonadism // *Int. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 2013. № 2013. ID 816740.
42. Francomano D., Ilacqua A., Bruzziches R. et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // *Urology*. 2014. Vol. 83. № 1. P. 167–173.
43. Francomano D., Lenzi A., Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 527470.
44. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 6. P. 1612–1627.
45. Yassin D.J., Doros G., Hammerer P.G., Yassin A.A. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 6. P. 1567–1576.
46. Isidori A.M., Buvat J., Corona G. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65. № 1. P. 99–112.
47. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study) // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68. № 2. P. 203–215.
48. Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. № 6. P. 829–843.
49. Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Gooren L.J. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review // *Curr. Diabetes Rev.* 2012. Vol. 8. № 2. P. 131–143.
50. Corona G., Rastrelli G., Silverii A. et al. The identification of prediabetes condition with ARIC algorithm predicts long-term CV events in patients with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1114–1123.
51. Corona G., Rastrelli G., Balercia G. et al. Hormonal association and sexual dysfunction in patients with impaired fasting glucose: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9. № 6. P. 1669–1680.
52. Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D. et al. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 864–868.
53. Corona G., Giorda C., Cucinotta D. et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 8. P. 2065–2073.
54. Corona G., Mannucci E., Petrone L. et al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence



- of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. № 4. Pt. 1. P. 1038–1045.
55. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabetes": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes // Int. J. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 683515.
 56. Haider A., Zitzmann M., Doros G. et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from five year-median follow-up of three registries // J. Urol. 2015. Vol. 193. № 1. P. 80–86.
 57. Nakano K., Kiuchi H., Miyagawa Y. et al. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism after radical prostatectomy: a case report // Hinyokika Kiyo. 2014. Vol. 60. № 8. P. 397–400.
 58. Cui Y., Zong H., Yan H., Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014. Vol. 17. № 2. P. 132–143.
 59. Estrada Domínguez F., Borque Fernando A., Rodríguez Vela L. Patient with testosterone deficit syndrome after external beam radiotherapy // Arch. Esp. Urol. 2013. Vol. 66. № 7. P. 669–674.
 60. Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Godoy G. et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation // Int. J. Impot. Res. 2013. Vol. 25. № 1. P. 24–28.
 61. Morgentaler A. Testosterone therapy for men at risk for or with history of prostate cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2006. Vol. 7. № 5. P. 363–369.
 62. Morgentaler A. New concepts regarding testosterone and prostate cancer: a breath of fresh air // Oncology (Williston Park). 2014. Vol. 28. № 5. P. 404–405.
 63. Linares Espinós E., Martínez-Salamanca J.I., Morgentaler A. et al. Patient with testosterone deficit syndrome after radical prostatectomy // Arch. Esp. Urol. 2013. Vol. 66. № 7. P. 663–668.
 64. Khera M., Crawford D., Morales A. et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications // Eur. Urol. 2014. Vol. 65. № 1. P. 115–123.
 65. Morgentaler A. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 11. Pt. B. P. E547.
 66. Jannini E.A., Gravina G.L., Morgentaler A. et al. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 4. P. 946–955.
 67. Feneley M.R., Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. № 8. P. 2138–2149.
 68. Mackey M.A., Conway A.J., Handelsman D.J. Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. № 4. P. 862–865.
 69. Vignozzi L., Gacci M., Cellai I. et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation // Prostate. 2013. Vol. 73. № 8. P. 789–800.
 70. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // Int. J. Androl. 2010. Vol. 33. № 32. P. 475–488.
 71. Corona G., Vignozzi L., Sforza A., Maggi M. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion // World J. Mens Health. 2013. Vol. 31. № 2. P. 103–125.
 72. Corona G., Baldi E., Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? // J. Endocrinol. Invest. 2011. Vol. 34. № 3. P. 232–243.

A Prolonged Release Injectable Testosterone Undecanoate for Treatment of Male Hypogonadism: a 10-Year Experience of Clinical Usage – from a Story of Development to the Modern Evidence-Based Efficacy and Safety

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, L.O. Vorslov^{1,2}, Yu.A. Tishova^{1,2}, Ye.A. Grekov¹, A.M. Fomin^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² People's Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

In the paper we summarized the results from the latest systematic reviews and meta-analyses. By taking into consideration principles of evidence-based medicine, we discussed practical aspects on clinical efficacy and safety for one of the most popular modern testosterone-containing drugs in treatment of male hypogonadism such as a prolonged release injectable testosterone undecanoate, which has been approved for use in more than 100 countries worldwide. A clinical experience of applying this kind of testosterone-containing drug in Europe and Russia exceeds 10 years, therefore testosterone undecanoate is among the most examined testosterone-containing drugs worldwide. According to the available evidence-based data, it was demonstrated that this drug as a part of androgen replacement therapy displayed a positive influence on parameters of the body structure, carbohydrate turnover, endothelial dysfunction, sexual function, lower urinary tract symptoms, osteoporosis, and depression symptoms in hypogonadal males. Upon that, there is an indisputable proof regarding a high safety of therapy with injectable testosterone undecanoate with respect to prostatic gland, which was not accompanied with elevated risk of de novo prostate cancer.

Key words: male hypogonadism, androgen replacement therapy, testosterone undecanoate, safety, efficacy, prostate cancer, evidence-based medicine

УРОЛОГИЯ