



Современные принципы терапии возрастного андрогенного дефицита у мужчин

Д. м. н. Ю.Ш. ХАЛИМОВ, Д.С. ФРОЛОВ

Обосновывается необходимость заместительной гормональной терапии у мужчин с диагнозом «возрастной гипогонадизм». Дана классификация препаратов, используемых для лечения андрогенного дефицита, приведена их сравнительная характеристика. Доказано, что препаратом выбора является инъекционная форма тестостерона ундеканоата (Небидо®).

Терапия Небидо® обеспечивает физиологический уровень гормона в организме и поддержание постоянной (без существенных колебаний) концентрации тестостерона в крови; эффективна в отношении усиления половой функции, улучшения липидного профиля, снижения массы тела, повышения либидо и настроения; безопасна в отношении влияния на предстательную железу. Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительными интервалами между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 недель) повышает приверженность пациентов лечению.

По определению Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин (ISSAM), под синдромом возрастного андрогенодефицита у мужчин понимают клинический и биохимический синдром, ассоциированный со зрелым возрастом и характеризующийся соответствующими симптомами в сочетании с дефицитом уровня тестостерона в крови [1].

Основное количество (около 98%) тестостерона в организме мужчины циркулирует в плазме в связанном с белками виде: с альбумином и с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Только около 2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Биологически активными являются свободная и связанная с альбумином фракции тестостерона. По данным Массачусетского исследо-

вания пожилых мужчин (MMAS), уровень биодоступного тестостерона начинает снижаться уже с 30–35 лет со скоростью около 2–3% в год, а общего – с 50–55 лет на 0,8–1,6% в год, схожие показатели получены и в других исследованиях [2]. Так, в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона плазмы составляет около 60% от его среднего уровня в возрасте 20 лет, а свободного – всего лишь 20%. Такая разница в уровнях фракций может быть объяснена возрастным увеличением содержания ГСПС, скорость которого составляет примерно 1,6% в год (рис. 1).

При постановке диагноза андрогенного дефицита следует учитывать сочетание следующих симптомов: снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, сонливость, остеопороз, снижение мышечной массы и силы, уменьшение лобкового оволосения, нарушения сна, ухудшение памяти, раздражительность. Вместе с тем наличие клиники (могут присутствовать лишь некоторые симптомы) должно сочетаться со снижением уровня тестостерона (рис. 2) [3]. С появлением новых эффективных и безопасных андрогенных



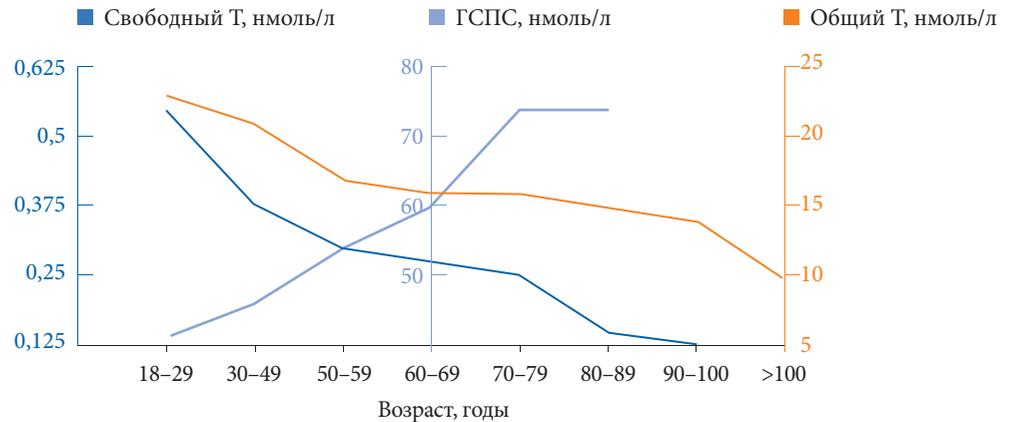
препаратов, а также новых данных о позитивных эффектах андрогенов и значительном вкладе дефицита тестостерона в процесс старения интерес к заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у мужчин значительно возрос, и в настоящее время наличие возрастного гипогонадизма рассматривается как показание для назначения терапии [4].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке существует большое число андрогенных препаратов для ЗГТ. Можно выделить два основных принципа ЗГТ – проведение заместительной терапии экзогенными андрогенами (табл. 1), а также проведение стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином, направленной на стимуляцию синтеза собственного (эндогенного) тестостерона.

В зависимости от пути введения современные препараты подразделяются на пероральные, трансдермальные (пластыри, кремы, гели), подкожные и инъекционные.

В настоящее время широко используется пероральный препарат – тестостерона ундеканоат. При попадании в желудочно-кишечный тракт он хорошо всасывается и с током лимфы попадает к органам-мишеням: яичкам, костной ткани, мышцам, коже и волосам, головному мозгу. Период полувыведения препарата из плазмы составляет 3–4 часа. Однако даже при трехкратном приеме препарата в течение суток уровень тестостерона опускается ниже физиологических значений (рис. 3), в связи с чем часто не отмечается необходимого клинического эффекта [5]. Кроме того, непостоянная абсорбция и относительно высокая стоимость препарата существенно ограничивают его широкое применение.

В некоторых странах, преимущественно в Австралии и Англии, широкое распространение получили подкожные импланты тестостерона. Проведение данной процедуры требует разреза кожи троакаром. И хотя действие препарата продолжается до 6 месяцев,



ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды, Т – тестостерон.

Рис. 1. Возрастные изменения уровней общего, свободного тестостерона и ГСПС*

* Адаптировано по [14].

временами может происходить самоэкстракция импланта, а также возникать инфекция в месте инвазивного вмешательства [4].

В области разработки современных трансдермальных средств гормональной терапии проводятся широкомасштабные научные исследования. Ежегодно на рынке появляются новые гели, кремы, мази, пластыри. В своей работе R. Swerdloff и соавт. (2000) дали сравнительную характеристику эффективности и безопасности применения тестостеронсодержащего геля и пластыря. Авторы отмечают равную безопасность и пластыря, и геля, но первенство в эффективности отдают гелю [6]. Однако ежедневное применение местных препаратов тестостерона имеет существенное ограничение по причине неудобства для пациентов. Не рекомендуется в течение 6 часов после нанесения гелей принимать душ, посещать сауну, бассейн. Кроме того, применение геля ограничивают такие факторы, как жаркий климат, повреждения или высыпания на коже. Пациентам, использующим гель, рекомендуется прикрывать место нанесения геля одеждой, чтобы снизить вероятность его передачи. У партнерш пациентов риск контакта с гелем несколько выше, поэтому их следует наблюдать на предмет выяв-

ления симптомов вирилизации. Следует также избегать контактов кожи с нанесенным гелем с кожей детей. Ежедневное нанесение гелей в утренние часы ограничивает возможность их длительного



Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата) производится один раз в 10–14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона и не происходит кумуляции вещества. Небидо® следует вводить строго внутримышечно и очень медленно.

Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 недель. Равновесная концентрация при такой дозе достигается быстро.

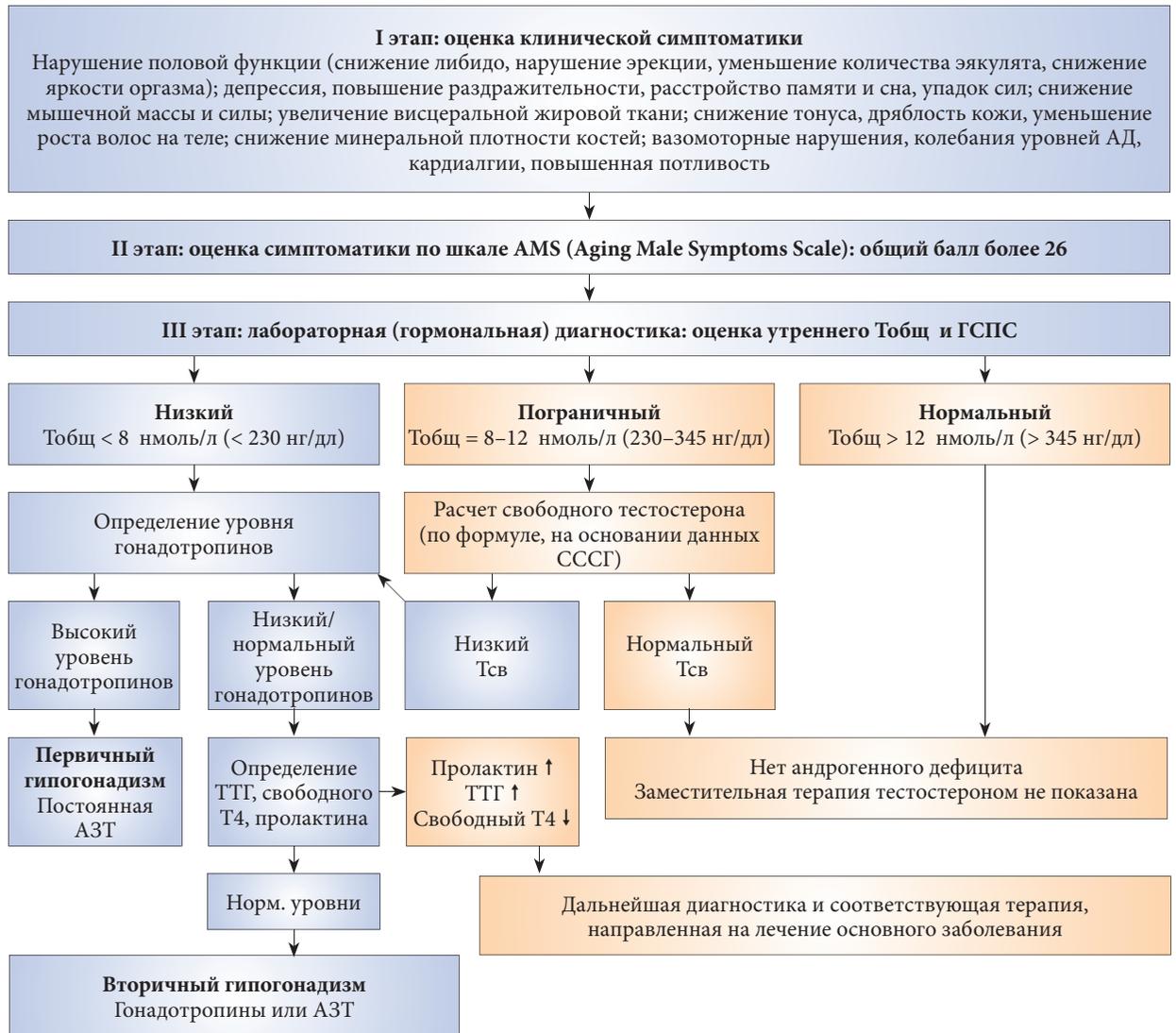
В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять величину содержания тестостерона в сыворотке. Если уровень гормона ниже нормальных показателей, данный факт может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения интервала между инъекциями, однако он должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель.



применения из-за определенного неудобства. Общепарафармакологические исследования показали: уже через несколько месяцев 30% пациентов нарушают режим терапии при ежедневном применении лекарств, что снижает эффективность лечения [7]. В последнее время внимание исследователей привлекла альтернативная возможность лечения дефицита андрогенов – использование хорионического гонадотропина. Это стало возможным после того, как было установлено уча-

стие гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе возрастного андрогенодефицита у пожилых мужчин. У пожилых мужчин в меньшей степени, чем у молодых мужчин, хорионический гонадотропин стимулирует клетки Лейдига вырабатывать тестостерон. В связи с ограниченностью информации о терапевтических и побочных эффектах хорионического гонадотропина у пожилых мужчин, данный вид терапии в настоящее время не рекомендуется для лечения возрастного гипогонадизма,

за исключением тех случаев, когда необходимо сохранение или восстановление фертильности, так как при применении данного препарата не происходит угнетение сперматогенеза [5]. Внутримышечные инъекции пролонгированных эфиров тестостерона – широко применяемый метод ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом. Два наиболее известных эфира тестостерона – тестостерона ципионат и тестостерона энантат – имеют схожую фармакокинетику. При внутримышечном



ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды; Тобщ – общий тестостерон; Тсв – свободный тестостерон; АД – артериальное давление; ТТГ – тиреотропный гормон; АЗТ – андрогензаместительная терапия; СССГ – сексстероидсвязывающий глобулин.

Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения низкого уровня тестостерона у мужчин

эндокринология

НЕБИДО®

тестостерон ундеканонат

Живи в полную силу



Для восстановления физиологического уровня тестостерона

4 инъекции в год* *раз в 10–14 нед.



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10 – 14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Актуальная версия инструкции от 29.10.2008. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам
мужского здоровья:

8-800-200-20-15

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 00	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 00
Ростов-на-Дону	(863) 206 20 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 232 62 60

www.bayerhealthcare.ru

www.prodlisex.ru



Bayer HealthCare

Реклама

L.RU.GW.12.2011.0072



Таблица 1. Препараты, используемые для лечения андрогенодефицита

Способ введения	Действующее вещество / лекарственная форма	Торговое название	Дозировка
Инъекционные	Тестостерона ципионат	Депо-Тестостерон	200–400 мг каждые 3–4 недели, в/м
	Тестостерона энантат	Деластерил	200–400 мг каждые 2–4 недели, в/м
	Смесь эфиров тестостерона	Тестостерон Депо, Сустанон 250*, Омнадрен 250*	250 мг каждые 3 недели, в/м
	Тестостерона ундеканонат	Небидо*	1000 мг каждые 10–12 недель, в/м
Пероральные	Флуоксиместеролон	Галотестин	5–20 мг ежедневно
	Метилтестостерон	Метандрен	10–30 мг ежедневно
	Тестостерона ундеканонат	Андриол*	120–200 мг ежедневно
	Местеролон	Провирон*, Вистинон, Вистимон	25–75 мг ежедневно
	Букаральные таблетки	Стриант	30 мг 3 раза в день
Подкожные	Импланты тестостерона	–	1200 мг каждые 6 месяцев
Трансдермальные	Пластыри с тестостероном (скротальные и накожные)	Андродерм, Тестодерм	2,5–7,5 мг ежедневно
	Тестостерон гель	Андрогель*	25–50 мг ежедневно
	Тестостерон крем	Андромен	10–15 мг ежедневно
	Дигидротестостерон гель	Андрактим	Индивидуально

* Препараты, зарегистрированные в России.

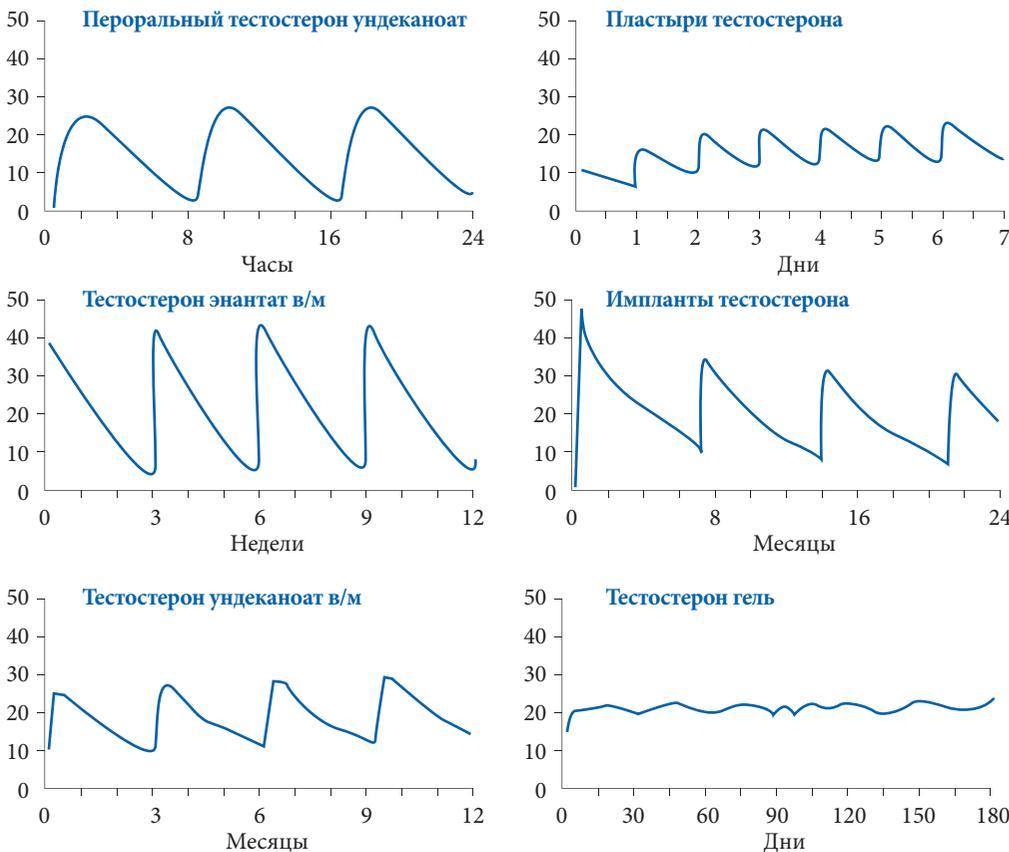


Рис. 3. Фармакокинетика различных препаратов тестостерона*

* Адаптировано по [9].

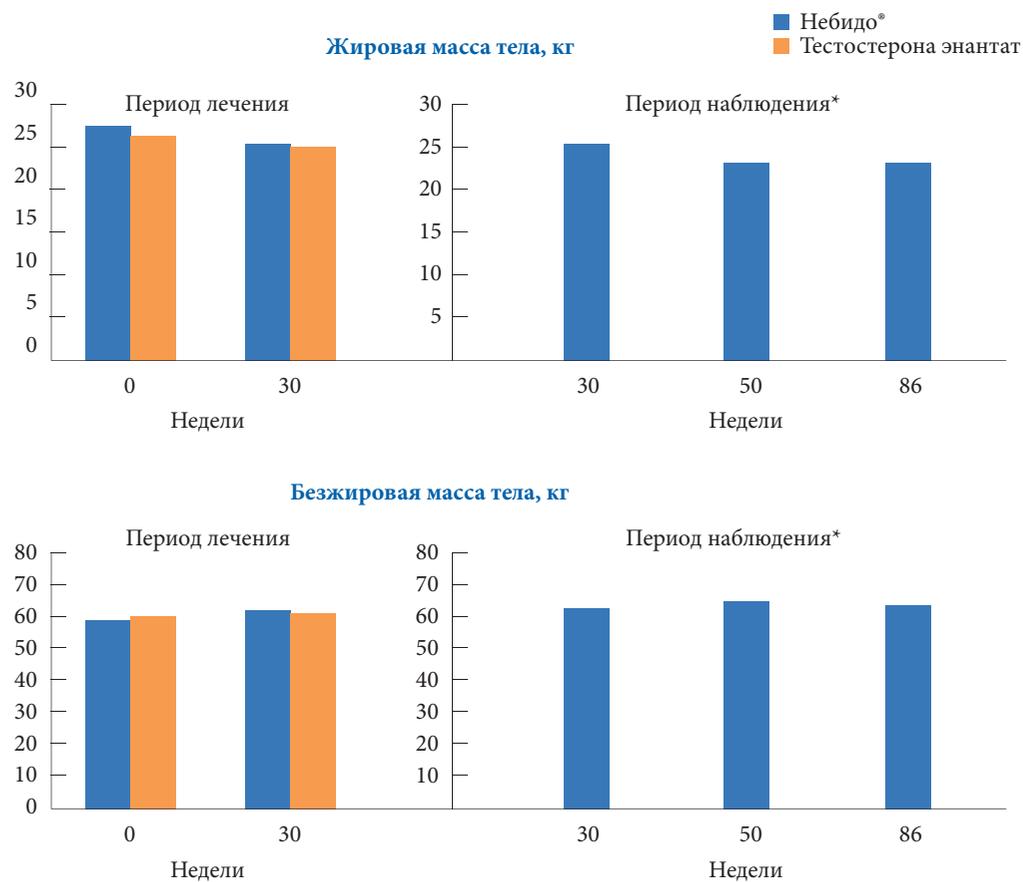
введении этих препаратов создается депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. В течение первых 2–3 дней после введения уровень тестостерона повышается до супрафизиологических цифр, а затем медленно снижается на протяжении последующих 2 недель до субнормальных значений (рис. 3). Подобный эффект наблюдается и при введении препаратов, содержащих смесь эфиров тестостерона (Сустанон®, Омнадрен®). Недостатком инъекционных короткодействующих препаратов тестостерона является частота инъекций: 17–26 инъекций в год с интервалом между инъекциями 2–3 недели. Резкие изменения в уровне тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом как подъемы и снижения либидо, общего самочувствия, эмоционального статуса, являются нежелательными качествами данных препаратов [8].

В настоящее время препаратом выбора среди инъекционных форм является тестостерона ундеканонат (Небидо®). Данный препарат применяется 4 раза в год, при этом на



протяжении всего периода между инъекциями поддерживается концентрация тестостерона в крови в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений уровня (рис. 3). Такое длительное терапевтическое действие препарата обусловлено сочетанием молекулярной структуры действующего вещества, масляной основой и внутримышечным введением лекарственного средства, что в совокупности позволяет достичь периода полувыведения продолжительностью около 90 дней [9].

При проведении исследования среди 13 мужчин с гипогонадизмом, получавших 4 инъекции тестостерона ундеканоата с 6-недельным интервалом, было установлено, что повторные инъекции Небидо® способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений. Авторы указывают, что при повторных инъекциях тестостерона ундеканоата регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, а также эстрадиола и ГСПС. При этом пациенты отмечали субъективное улучшение общего самочувствия и сексуальной функции, особенно они выделяли эмоциональную стабильность при выраженном снижении перепадов настроения и проявлений тревожно-депрессивного синдрома [10]. F. Jockenhovel и соавт. (2004) в широкомасштабном исследовании при сроках наблюдения до 24 месяцев проводили терапию препаратом Небидо® с 12-недельными интервалами. В выводах авторы констатируют: за все время исследования уровень тестостерона постоянно оставался в пределах нормы, не фиксировалось супрафизиологических пиков тестостерона; пациенты группы Небидо® были эмоционально стабильны, в отличие от пациентов, получавших тестостерона энантат; отмечено улучшение настроения и сексуальной функции; не выявлено отрицательного влияния на простату и гематологические параметры;



* Отсчет с 30-й недели.

Рис. 4. Изменение жировой и безжировой массы тела во время 30-недельного лечения Небидо® с последующим лечением только Небидо® в течение 80–84 недель

требовалось значительно меньшее количество инъекций, чем при лечении тестостерона энантатом (4–5 и 17–26 инъекций в год соответственно) [9]. F. Jockenhovel и соавт. (2004), а также M. Zitzmann и соавт. (2005) приводят интересные данные, свидетельствующие о том, что на фоне постоянного применения препарата Небидо® наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина [9, 11]. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне про-

водимой терапии (рис. 4), снижение уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (рис. 5), а также увеличение минеральной плотности костной ткани (рис. 6) при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу.

Динамику параметров, определяющих сексуальную жизнь пациентов, получающих заместительную терапию тестостероном ундеканоатом в течение 30 недель, детально изучили D. Hubler и соавт. (2001). Выявлено достоверное повышение либидо, улучшение эректильной функции, а также повышение субъективной удовлетворенности половой жизнью [12].

Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона

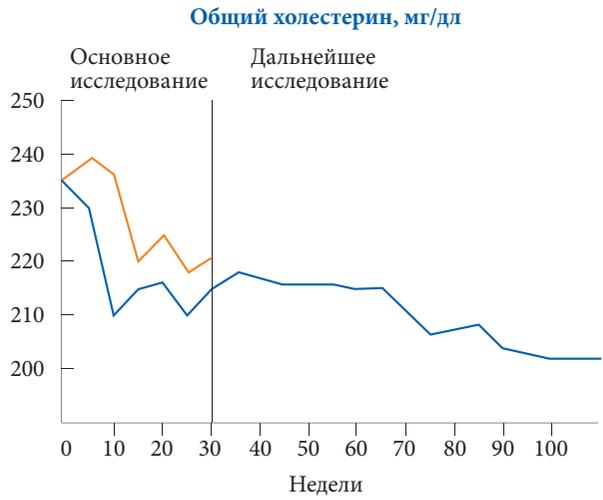


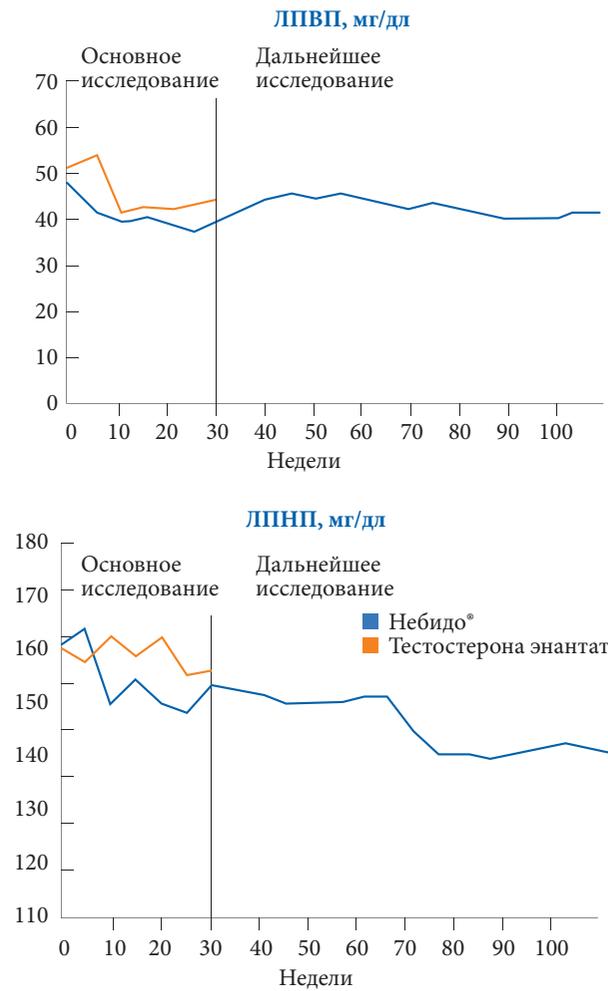
Рис. 6. Положительное влияние Небидо® на минеральную плотность костной ткани в сравнении с исходной

ундеcanoата) производится один раз в 10–14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона и не происходит кумуляции вещества. Небидо® следует вводить строго внутримышечно и очень медленно. Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 недель. Равновесная концентрация при такой дозе достигается быстро. В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять величину содержания тестостерона в сыворотке. Если его уровень ниже нормальных показателей, данный факт может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения интервала между инъекциями, однако он должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель.

Каждые три месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год следует проводить пальцевое ректальное исследование и оценивать уровень простатспецифического антигена (ПСА), гемоглобина и гематокрита в сравнении с базовыми значениями. Влияние тестостерона на предстательную железу вызывает серьезную обеспокоенность среди клиницистов в связи с высокой распространенностью заболеваний предстательной железы у мужчин пожилого возраста. Согласно проведенным клиническим исследованиям, лечение Небидо® не сопровождается ростом концентрации ПСА и увеличением объема предстательной железы [13].

Таким образом, терапия Небидо® обладает несомненным позитивным действием на липидный спектр, массу тела, сексуальную функцию и настроение. Применение препарата у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом эффективно, безопасно и существенно улучшает качество их жизни. Для восстановления уровня тестостерона требуется лишь 4 инъекции в год, при этом отсутствует супрафизиологическое повышение уровня тестостерона после его введения.

Безусловный эффект, удобство и безопасность применения с точки зрения практического врача позволяют отдать Небидо® предпочтение в терапии андрогенного дефицита. ☼



ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Рис. 5. Положительное влияние Небидо® на липидный профиль

Литература
→ С. 92–93