Новый взгляд на эффективность и безопасность тестостеронотерапии

По материалам 25-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов (EAU-2010)

16-20 апреля в г. Барселоне (Испания) состоялся 25-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов. Одним из ключевых событий мероприятия стал круглый стол, организованный компанией Bayer Schering Pharma AG, который был посвящен последним достижениям в заместительной терапии тестостероном.

«Синдром дефицита тестостерона – заболевание, о котором забыли» – так назывался доклад **президента Международного общества мужского здоровья (ISMH), главного редактора журнала «Здоровье мужчины» (Journal of Men's Health), профессора Зигфрида Мерина (г. Вена, Австрия).**

– По определению Международной образовательной инициативы по эректильной функции (IEIEF, 2001), под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность к достижению и поддержанию эрекции, достаточной для приносящей удовлетворение реализации сексуальной функции. ЭД имеет множество причин – как физических, так и психологических, однако ключевым патогенетическим фактором является, безусловно, недостаточность тестостерона. В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях была показана тесная связь между ЭД и синдромом дефицита тестостерона (СДТ).

! СДТ – клинико-биохимический синдром, ассоциированный со старением, который характеризуется специфическими симптомами и снижением уровня тестостерона сыворотки. СДТ наблюдается у 0,1% всей мужской популяции и у 12% мужчин в возрасте старше 30 лет.

ЭД не является единственным проявлением СДТ. Последствия недостаточности тестостерона можно разделить на три основные группы: психологические симптомы – раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, нарушения памяти, снижение концентрации; соматические симптомы – хроническая усталость, абдоминальное ожирение, низкая мышечная и высокая жировая масса, мышечная слабость, нарушения сна, приливы, кардиоваскулярные заболевания, остеопороз, сахарный диабет (СД); сексуальные расстройства – снижение полового влечения/либидо и частоты утренних эрекций, ЭД, оргазмическая и эякуляторная дисфункция.

Практически все вышеуказанные симптомы также являются проявлением метаболического синдрома (МС), что неудивительно, так как СДТ может вызывать МС, и наоборот. Диагноз МС у мужчин европеоидной расы устанавливается при окружности талии ≥94 см плюс наличие, по крайней мере, двух из следующих факторов (IDF, 2009): повышение уровня триглицеридов ≥150 мг/дл или лечение по поводу гипертриглицеридемии; снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <40 мг/дл или лечение по поводу этого типа дислипидемии; повышенное артериальное давление (АД) – систолическое ≥130 или диастолическое ≥85 мм рт. ст. – либо лечение по поводу ранее диагностированной артериальной гипертензии; повышение глюкозы плазмы натощак ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный/леченный СД 2 типа.

По данным Schulman и соавт. (2001), уровень тестостерона находится в прямой корреляции с мышечной массой и в обратной – с окружностью талии. Увеличение последней может рассматриваться как ранний симптом низких уровней тестостерона у мужчин.

В организме мужчины тестостерон, действуя самостоятельно и через свои метаболиты – эстрадиол и дигидротестостерон, оказывает эффекты практически на все органы и системы. В проспективном популяционном исследовании EPIC-Norfolk (2007) с участием 858 мужчин было показано, что уровень тестостерона ≥8,7 нмоль/л ассоциируется с достоверно более высокой продолжительностью жизни по сравнению с уровнем <8,7 нмоль/л.

В настоящее время четко установлено, что СДТ широко распространен, значительно ухудшает качество жизни и ассоциируется с тяжелыми симптомами и состояниями. Несмотря на это, недостаточная информированность как пациентов, так и врачей обусловливает чрезвычайно низкий охват лечением таких больных. Так, по состоянию на 2009 г. в Европейском Союзе СДТ страдали более 16 млн мужчин, однако специфическую терапию получали всего 11 300 пациентов.

Сегодня мы поставили перед собой задачу донести до всех андрологов и их пациентов то, что, с одной стороны, СДТ является высоко значимым, широко распространенным и легко диагностируемым заболеванием, а с другой – современное лечение СДТ может быть простым, безопасным и экономически выгодным.

О роли тестостеронотерапии в лечении МС у мужчин рассказал **главный врач Центра репродуктивной медицины и андрологии Университета г. Мюнстера (Германия), доктор Михаэль Зитцман.**

– Прежде всего следует отметить высокую распространенность СДТ в общемедицинской практике. По данным Mulligan и соавт. (2006), среди 2162 мужчин, обратившихся к врачу первичного звена, дефицит тестостерона (<10,5 нмоль/л) наблюдался у 39% (от 34% у пациентов в возрасте 45-54 лет до 50% у больных старше 85 лет). При этом гипогонадизм сопровождался ожирением в 52,4% случаев, СД – в 50%, АГ – в 42,4% и гиперлипидемией – в 40,4% случаев.

В проведенном нами исследовании с участием 434 мужчин в возрасте 50-86 лет была показана связь между прогрессирующим снижением уровня общего тестостерона и появлением новых симптомов СДТ. Первыми признаками дефицита тестостерона являются снижение либидо и жизненной энергии (при уровне 12-15 нмоль/л), далее развивается ожирение (10-12 нмоль/л). При уровне 8-10 нмоль/л появляются такие симптомы, как депрессия, расстройства сна и снижение концентрации внимания; может развиваться СД 2 типа. Наконец, снижение тестостерона ≤8 нмоль/л практически всегда сопровождается приливами и ЭД (Zitzmann et al., 2006). Другими авторами было показано, что, чем больше компонентов МС диагностировано у мужчины, тем выше у него вероятность гипогонадизма (Corona et al., 2009).

Таким образом, низкие уровни тестостерона ассоциируются с широким спектром соматических, психологических и сексуальных нарушений. Логичным выглядит назначение экзогенного тестостерона, однако насколько такой подход эффективен?

Крайне убедительные данные были получены в недавно завершившемся исследовании Heufelder и соавт. (2009). Его целью было изучить влияние тестостерона и изменения образа жизни на состояние здоровья мужчин с СД 2 типа.

Важная информация и правильная подача – залог успеха

В ожидании круглого стола

Стенд препарата Левитра

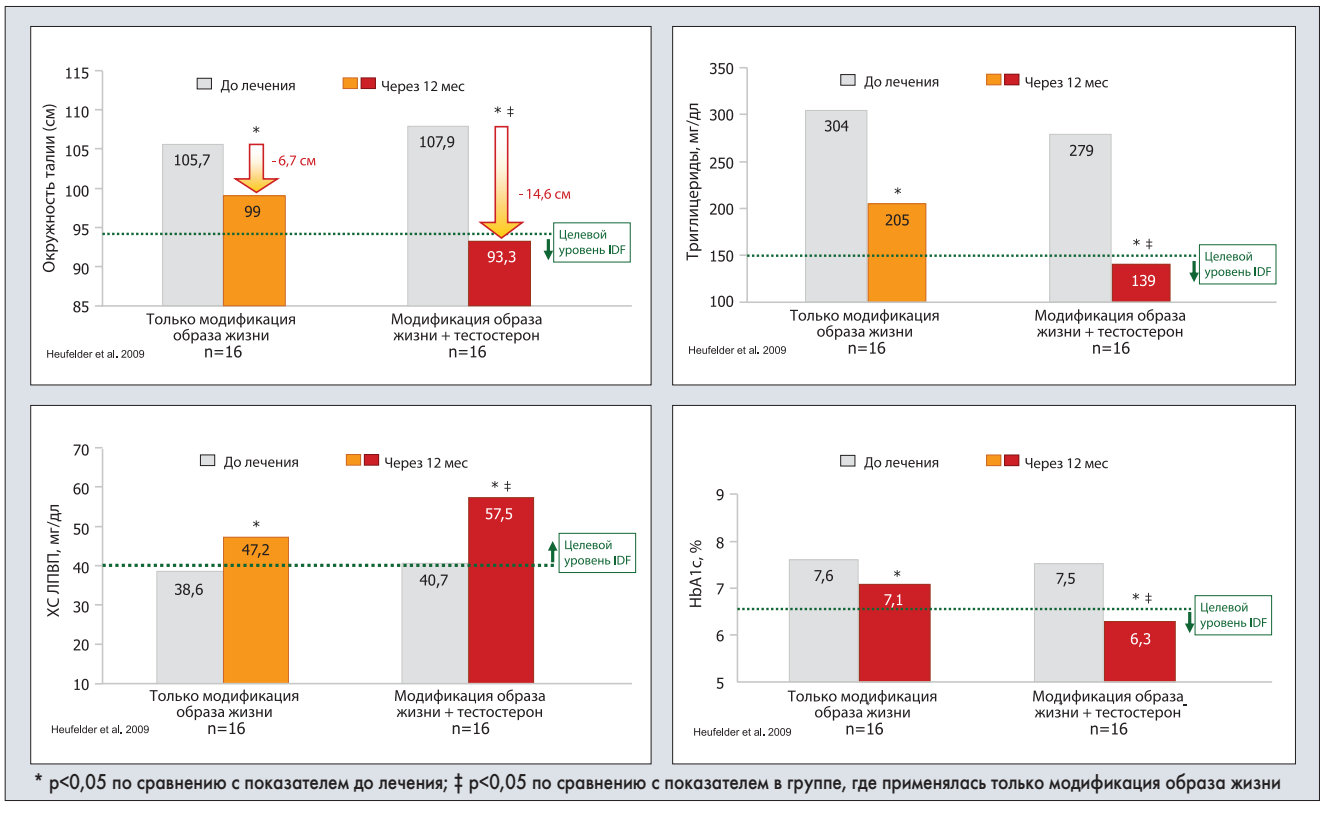

Рис. 1. Влияние изменения образа жизни и терапии тестостероном на окружность талии, уровни триглицеридов, ХС ЛПВП и гликозилированного гемоглобина у мужчин с СД 2 типа

Пациенты в возрасте 35-70 лет с впервые установленным диагнозом СД 2 типа на протяжении 12 мес следовали программе модификации образа жизни (ходьба 30 мин 3 раза в неделю + силовые упражнения 15 мин 3 раза в неделю + гипокалорийная диета с ограничением углеводов). Половина участников дополнительно получала препарат тестостерона в виде геля (Тестогель) 50 мг/сут. Инсулин и пероральные сахароснижающие препараты не использовались. Через год в обеих группах произошло достоверное снижение окружности талии, уровней триглицеридов и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и повышение ХС ЛПВП. Однако у пациентов, дополнительно получавших тестостерон, изменения этих параметров были более выраженными, и только в этой группе окружность талии, уровни триглицеридов и HbA1c достигли значений, рекомендованных IDF (рис. 1).

В настоящее время для лечения СДТ используются различные лекарственные формы тестостерона: инъекции, трансдермальный гель и пластырь, таблетки и капсулы для приема внутрь. Компания Bayer Schering Pharma AG производит инъекционный препарат Небидо, который на сегодня является наиболее инновационным средством тестостеронзаместительной терапии.

Небидо – первый и единственный длительно действующий инъекционный препарат тестостерона, показанный для лечения гипогонадизма у мужчин.

! Мужской гипогонадизм – состояние, при котором пациент имеет низкие уровни тестостерона (общий тестостерон сыворотки <8-12 нмоль/л, или <231-246 нг/дл) и типичные симптомы синдрома дефицита тестостерона. Появление гипогонадизма у пожилых мужчин часто называют андропаузой, или андрогенным дефицитом стареющего мужчины.

Небидо вводится 4-5 раз в год и обеспечивает стабильное поддержание физиологических уровней тестостерона в крови без резких колебаний. После внутримышечного введения действующее вещество препарата медленно высвобождается на протяжении 10-14 нед, однако повышение концентрации тестостерона происходит уже на следующий день после инъекции. Одна ампула Небидо содержит 1000 мг тестостерона ундеканоата в 4 мл касторового масла. В организме человека тестостерона ундеканоат, представляющий собой эфир, под действием ферментов превращается в обычный тестостерон.

Высокая эффективность Небидо при МС наблюдалась в собственном исследовании с беспрецедентной продолжительностью – в среднем 12,4 года непрерывной терапии (Zitzmann, Saad, 2009). В исследовании приняли участие 227 мужчин с гипогонадизмом в возрасте от 15 до 71 года (в среднем 38 лет). Первичный гипогонадизм был диагностирован у 117 больных, вторичный – у 79, гипогонадизм с поздним началом (смешанный) – у 31 мужчины. На протяжении исследования было произведено 3692 инъекции препарата Небидо. Результаты исследования показали, что у пациентов с абдоминальным ожирением (n=162, возраст старше 40 лет) средняя окружность талии после 5 инъекций (40-44-я недели) уменьшилась со 106 до 95 см (p<0,001) и оставалась на этом уровне после 8 инъекций. До начала лечения критериям метаболического синдрома IDF соответствовали 76% больных; после 5 инъекций Небидо их количество уменьшилось до 58%, а после 8 инъекций – до 53%.

В настоящее время проводится международное обсервационное исследование IPASS (International, multicentre, Post-Authorization Surveillance Study) – крупнейшее на сегодня исследование эффективности и переносимости инъекционного тестостерона ундеканоата (Небидо). В него планируется включить около 1500 мужчин с гипогонадизмом из 25 стран пяти континентов. (Украина также принимает участие в исследовании. – ***Прим. ред.***) В условиях реальной клинической практики у пациентов оцениваются клинические исходы и симптомы, связанные с гипогипонадизмом, в том числе либидо, жизненная энергия, настроение, способность к концентрации, ЭД, расстройства сна и приливы.

Для промежуточного анализа были использованы данные 937 пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу Небидо. Было установлено, что уже после 4 инъекций препарата количество пациентов, оценивавших свой уровень либидо как «низкий» и «очень низкий», уменьшилось в 6 раз (с 62 до 11%). Такой же благоприятный эффект наблюдался и в отношении жизненной энергии, настроения и способности к концентрации. В начале исследования ЭД средней степени тяжести, тяжелая или очень тяжелая отмечалась у 61% пациентов; после 4 инъекций этот показатель уменьшился до 24%.

Данные исследования IPASS также показали, что 88% мужчин были «удовлетворены» или «в высшей степени удовлетворены» лечением Небидо. У большинства пациентов с гипогонадизмом, получивших препарат, наблюдалось уменьшение выраженности симптомов, прежде всего ЭД, и значительное усиление сексуального влечения. Кроме того, уже после 3 инъекций препарата уменьшалась окружность талии (в среднем со 102,5 до 96,9 см) и значительно улучшался ответ на лечение ингибиторами фосфодиэстеразы-5.

У пациентов с габитусом, характерным для тяжелой андрогенной недостаточности, наблюдался выраженный косметический эффект (рис. 2).

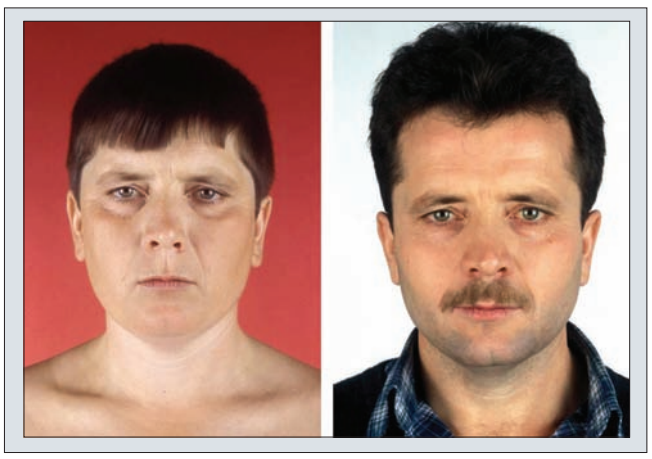

Рис. 2. Внешний вид пациента с гипогонадизмом до начала лечения и после 4 инъекций препарата Небидо

Частота неблагоприятных событий (10%) и побочных эффектов препарата (8%) была расценена как низкая. Исследование IPASS планируется завершить в 2010 г.

В заключение следует отметить, что СДТ является чрезвычайно распространенным состоянием и ассоциируется с широким спектром соматических, психологических и сексуальных симптомов. В долгосрочных исследованиях было показано, что у мужчин с СДТ и МС тестостеронотерапия оказывает благоприятное влияние на все компоненты метаболического синдрома и значительно улучшает качество жизни пациентов.

Заведующий урологическим отделением Медицинского центра им. Маймонида (г. Нью-Йорк, США), профессор кафедры клинической урологии Колумбийского университета, доктор Ридван Шабсиг представил последние данные о безопасности тестостеронотерапии для предстательной железы (ПЖ).

– Безопасность тестостерона в отношении ПЖ следует рассматривать в контексте его потенциальных побочных эффектов со стороны других органов и систем (табл.).

В настоящее время существует глобальная проблема недостаточного охвата тестостеронотерапией мужчин, которые в ней нуждаются. С целью изучения причин этого явления Gooren и соавт. (2007) провели опрос врачей и пациентов 6 стран разных регионов мира. Оказалось, что наиболее частой причиной отказа от лечения тестостероном был предполагаемый врачом риск развития рака предстательной железы (РПЖ; от 42% в Южной Корее до 82% в Германии), затем следовала обеспокоенность пациента относительно побочных эффектов тестостеронотерапии (от 2% в Южной Корее до 23% в Германии) и предполагаемый риск доброкачественной гиперплазии ПЖ (от 9% в Германии до 18% в Бразилии и Саудовской Аравии). Частота отказа от лечения из экономических соображений варьировала от 3% в Великобритании до 24% в Бразилии, что неудивительно. Таким образом, как в развитых, так и в развивающихся странах основная проблема кроется в обеспокоенности врачей по поводу риска РПЖ.

Дискуссии относительно связи между тестостеронотерапией и осложнениями со стороны ПЖ продолжаются. Однако на сегодня доказанным является лишь то, что андрогены, прежде всего тестостерон, необходимы для развития и нормального функционирования ПЖ (дифференциации и пролиферации клеток, метаболизма, секреторной функции).

У среднестатистического здорового мужчины в возрасте 30-40 лет объем ПЖ составляет 19 мл, уровень простатического специфического антигена (ПСА) – 0,9 нг/мл. У пациента с нелеченным гипогонадизмом эти показатели примерно в два раза ниже (8 мл и 0,4 нг/мл соответственно). В исследовании Behre и соавт. (1994) было продемонстрировано, что у мужчин с нормальным андрогенным статусом и у пациентов с гипогонадизмом, получающих тестостеронотерапию, объем ПЖ не отличается и постепенно увеличивается с возрастом. В то же время у нелеченных больных он остается стабильно уменьшенным вплоть до 70-80 лет. Таким образом, увеличение объема ПЖ и концентрации ПСА на фоне лечения физиологическими дозами тестостерона следует рассматривать как нормализацию функции ПЖ. Это подтверждается также тем, что у пациентов с гипогонадизмом, получавших тестостерон, максимальная скорость мочеиспускания увеличивалась до показателя у здоровых мужчин (в среднем 27 мл/с), что коррелировало с увеличением объема ПЖ; у больных с гипогонадизмом и малообъемными ПЖ максимальная скорость мочеиспускания была значительно ниже (в среднем 23 мл/с).

! Уникальность РПЖ как злокачественного новообразования состоит в том, что большинство его случаев никогда не будут диагностированы и не приведут к летальному исходу. Например, подсчитано, что в настоящее время в США с очагами аденокарциномы ПЖ живут около 8 млн мужчин; при этом заболевание клинически проявилось и, соответственно, было диагностировано только у 4%, и лишь у 0,5% РПЖ станет причиной смерти.

Метаанализ 18 проспективных исследований, включивших 3886 пациентов с впервые диагностированным РПЖ и 6438 контрольных лиц, показал отсутствие какой-либо связи между РПЖ и сывороточными уровнями общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата, андростендиона, андростендиола-глюкуронида, общего и свободного эстрадиола. При этом наблюдалась умеренная, но статистически достоверная обратная корреляция между глобулином, связывающим половые стероиды, и риском РПЖ (Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, 2008).

Безопасность длительной тестостеронотерапии была показана в метаанализе 19 рандомизированных контролированных исследований, в которых участвовали мужчины в возрасте 45 лет и старше с низкими или «низкими нормальными» уровнями тестостерона. Риск РПЖ в группе заместительной терапии тестостероном не отличался от группы плацебо, при этом наиболее частым побочным эффектом активного лечения было повышение гематокрита (Calof et al., 2005).

В 2009 г. компания Bayer Schering Pharma AG инициировала проведение реестра RHYME (Registry of Hypogonadism in Men), основная цель которого – в условиях реальной клинической практики изучить связь между тестостеронотерапией, РПЖ и другими исходами со стороны ПЖ у мужчин с гипогонадизмом. Кроме того, в реестре оценивается безопасность лечения тестостероном, а также течение гипогонадизма – естественное и при заместительной тестостеронотерапии. В RHYME планируется включить около 1000 мужчин из 20 клинических центров Европы с периодом наблюдения не менее 2 лет. По состоянию на апрель 2010 г. было набрано более 250 пациентов из Германии, Италии, Нидерландов, Испании, Швеции и Великобритании. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2013 г.

Подводя итоги, следует констатировать: необоснованное беспокойство относительно потенциальной связи между тестостеронотерапией и РПЖ, к сожалению, все еще является широко распространенным явлением и приводит к тому, что большинство мужчин с дефицитом тестостерона не получают лечение, в котором нуждаются. Однако на сегодня отсутствуют доказательства того, что тестостеронотерапия повышает риск РПЖ. Абсолютным противопоказанием со стороны ПЖ к лечению препаратами тестостерона является лишь наличие верифицированного РПЖ.

Таблица. Потенциальные побочные эффекты тестостеронзаместительной терапии

Побочный эффект	Комментарий
Кардиоваскулярные заболевания	Существующие доказательства свидетельствуют о нейтральном или благоприятном эффекте
Изменение уровней липидов	В большинстве исследований уровни липидов не изменялись при использовании физиологических доз
Эритроцитоз	Риск варьирует в широких пределах в зависимости от способа введения: 3-18% при трансдермальном и до 44% при инъекционном. Необходим мониторинг
Клинически значимая задержка жидкости	Очень редко
Клинически значимая доброкачественная гиперплазия ПЖ	Очень редко
РПЖ	Связь с лечением тестостероном не доказана; уровень риска не известен. Необходим долгосрочный мониторинг
Гепатотоксичность	Только при лечении пероральными формами (сегодня используются редко)
Апноэ во сне	Редко
Гинекомастия	Очень редко, обычно обратимая
Кожные реакции	Пластыри – очень часто (до 66%), гели – редко (5%), инъекционные формы – очень редко
Акне, жирная кожа	Редко
Атрофия яичек, бесплодие	Часто, особенно у молодых мужчин; как правило, обратимы после прекращения терапии

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476