

Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования)

Ю.А. Тишова, С.Ю. Калинин

Кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН, Москва
ректор – академик РАО, профессор, д.физ.-мат.н. В.М. Филиппов

Резюме. Цель. Оценить роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома (МС) у мужчин. Методы. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 184 мужчины с диагнозом «метаболический синдром» (критерии IDF, 2005) и «гипогонадизм» (критерии ISSAM, 2008). Все пациенты в течение 30 недель получали терапию гипогонадизма препаратом тестостерона (тестостерона ундеканат, Небидо, Байер Шеринг) или плацебо. До лечения и спустя 30 недель терапии производилась оценка антропометрических, биохимических, гематологических показателей, а также маркеров воспаления. Результаты. 170 мужчин, завершивших исследование, после вскрытия рандомизационных конвертов были разделены на 2 группы: получавшие тестостерона ундеканат (группа 1, n=105) и получавшие плацебо (группа 2, n=65). В группе 1 наряду с устранением гипогонадизма было отмечено статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение окружности талии со 118 [108; 125] до 112 [103; 120] см, снижение уровня холестерина с 5,4 [4,8; 6,4] до 5,2 [4,6; 6] ммоль/л (норма – 3,3-5,2), триглицеридов – с 2 [1,3; 2,8] до 1,6 [1,2; 2,3] ммоль/л (0,1-1,7), ЛПНП – с 3,67 [3; 4,5] до 3,29 [2,72; 4,05] ммоль/л (0-3,7), глюкозы – с 5,8 [5,2; 6,9] до 5,6 [5; 6,7] ммоль/л (норма – 4,5-5,6), а также снижение концентрации маркеров воспаления (ФНО-альфа и С-реактивный белок). Выводы. Терапия гипогонадизма тестостероном у мужчин с МС и гипогонадизмом оказывает положительное влияние на антропометрические и биохимические компоненты МС, а также на концентрацию маркеров воспаления. Определение уровня тестостерона рекомендуется всем мужчинам с МС. При диагностированном гипогонадизме у мужчин с МС коррекция гипогонадизма тестостероном представляет собой новую патогенетическую опцию в лечении МС у мужчин. *Ключевые слова:* метаболический синдром, гипогонадизм, тестостерона ундеканат, маркеры воспаления.

Resume. Objective. To investigate the role of hypogonadism correction in men with metabolic syndrome. Design /Settings / Participants. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. 184 men, 35 to 70 years, suffering both from the metabolic syndrome (IDF, 2005) and hypogonadism (ISSAM, 2008) Intervention: Treatment for 30 weeks with either parenteral testosterone undecanoate (TU; 1000 mg IM) or placebo, at baseline, and after 6 and 18 weeks. 105 men receiving TU and 65 receiving placebo completed the trial. Main Outcome Measures. Body weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, insulin, leptin, glucose, cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, C-reactive protein, tumor necrosis factor –alpha (TNF-alpha). Results. There were statistically significant ($p<0,05$) decreases in weight, body mass index, waist circumference from 118 [108; 125] to 112 [103; 120] cm, cholesterol from 5,4 [4,8; 6,4] to 5,2 [4,6; 6] mmol/l (NR 3,3-5,2), triglycerides from 2 [1,3; 2,8] to 1,6 [1,2; 2,3] mmol/l (0,1-1,7), low density lipoproteins cholesterol from 3,67 [3; 4,5] to 3,29 [2,72; 4,05] mmol/l (0-3,7), glucose from 5,8 [5,2; 6,9] to 5,6 [5; 6,7] mmol/l (4,5-5,6), Of the inflammation markers, TNF-alpha, and C-reactive protein decreased. Conclusions. 30 weeks of T administration normalizing plasma T in hypogonadal men with the metabolic syndrome improved some components of the metabolic syndrome and a number of inflammatory markers. T levels check is recommended in all men with metabolic syndrome. Hypogonadism correction in hypogonadal metabolic syndrome men may serve as a new pathogenetic approach to metabolic syndrome treatment in men. *Key words:* metabolic syndrome, hypogonadism, testosterone undecanoate, marks of inflammation.

Введение

Метаболический синдром (МС) – патологический симптомокомплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. Согласно критериям IDF (International Diabetes Federation, 2005) [1], диагноз «МС» ставится при наличии централь-

ного ожирения (которое определяется при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов на фоне соответствующей терапии;

- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) — у женщин или нормальный уровень ЛПВП на фоне соответствующей терапии;
- артериальная гипертензия (АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.) или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами;
- повышение уровня глюкозы плазмы $\geq$ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета (СД).

МС является широко распространенной патологией, по данным разных авторов, от 15 до 30% в популяции [2–3], причем число пациентов постоянно увеличивается. В последнее время обращают на себя внимание данные о широкой распространенности МС в мужской популяции (по различным данным, от 15 до 30% мужчин старше 40 лет) [4–5].

Гипогонадизм (дефицит тестостерона) у мужчин — патологическое состояние, характеризующееся функциональной недостаточностью яичек, сопровождающейся снижением уровня общего тестостерона крови (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 250 пмоль/л) в сочетании с характерными клиническими проявлениями. Дефицит тестостерона может быть обусловлен врожденной или приобретенной патологией собственно яичек, а также нарушением выработки гонадотропных гормонов гипоталамуса и гипофиза. Кроме того, существуют состояния, при которых дефицит тестостерона возникает в процессе старения, а также в случае тяжелых соматических заболеваний. Часто дефицит тестостерона (гипогонадизм) выявляется у мужчин с ожирением и другими проявлениями МС.

Многими исследователями обнаружена не только высокая распространенность гипогонадизма у мужчин с ожирением (до 100% при окружности талии (ОТ) более 102 см) [6], но и связь между уровнем общего тестостерона в плазме, проявлениями МС, сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2 типа (СД2) [4, 6–7]. Получены данные о связи как между избыточной массой тела и низким уровнем тестостерона [8–9], так и между инсулинорезистентностью и снижением содержания тестостерона у мужчин с ожирением [7, 10]. В исследовании TELECOM [11] при обследовании 1292 пациентов была выявлена четкая отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и инсулина, не утратившая своей значимости после поправки с учетом веса, возраста, наличия ожирения, уровня гликемии, потребления алкоголя и курения. В ходе проведенного в 1994 г. многолетнего Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) было установлено, что низкий уровень свободного тестостерона является фактором риска развития инсулинорезистентности и СД2 [12]. Кроме того, получены данные о наличии обратной зависимости между уровнем андрогенов крови и риском развития атеросклероза у мужчин (The Rotterdam Study) [13].

Таким образом, высокая распространенность МС у мужчин, его клиническая значимость, а также данные о стойком сочетании МС с гипогонадизмом [14] де-

лают актуальными исследования, направленные на разработку новых подходов к лечению МС. Они позволят с большей эффективностью проводить лечение мужчин с МС и гипогонадизмом и уменьшить риск обусловленных метаболическим синдромом заболеваний.

Нами было запланировано и проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, целью которого явилось изучение влияния терапии гипогонадизма препаратом тестостерона (тестостерона ундеканат (НЕБИДО®, Байер Шеринг) на ключевые параметры МС (абдоминальное ожирение, уровень триглицеридов, ХС ЛПВП и глюкозы натощак) у мужчин, а также оценка безопасности терапии гипогонадизма пролонгированным препаратом тестостерона у мужчин с МС.

Материалы и методы

Набор пациентов для исследования производился последовательно с октября 2005 по сентябрь 2008 г. в процессе амбулаторного приема в отделении андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов). Из 1000 пациентов, первично обратившихся в отделение в течение указанного периода, 200 человек не имели состояний, расцениваемых как критерии исключения, и соответствовали критериям включения (возраст 35 — 70 лет, наличие МС — согласно определению Международной федерации диабета и гипогонадизма, согласно определению рекомендаций международных медицинских сообществ по диагностике, лечению и мониторингованию возрастного гипогонадизма у мужчин). 184 пациента согласились на участие в исследовании и подписали форму информированного согласия. Общая характеристика выборки пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Критерии включения и исключения представлены в таблице 2.

После подписания информированного согласия пациенты последовательно включались в исследование с присвоением соответствующего рандомизационного номера. Рандомизация производилась при планировании исследования компанией «Байер Шеринг»; использовался метод компьютерной генерации случайных чисел.

Все пациенты, включенные в исследование, получали внутримышечные инъекции препарата исследования, которым являлся либо тестостерона ундеканат в дозе 1000 мг в 4 мл масляного раствора, либо плацебо — 4 мл масляного раствора. Продолжительность терапии составляла 30 недель (всего 3 инъекции препарата в начале, через 6 и 18 недель исследования). Все пациенты получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения и усилению физической активности.

В процессе исследования 14 пациентов (7,6%) были исключены (схема 1), из них 8 — по так называемым «немедицинским причинам». Из 14 исключенных 6 пациентов получали небидо, 8 — плацебо.

Таким образом, завершили исследование 170 пациентов. После вскрытия рандомизационных конвертов пациенты были разделены на 2 группы в зависимости

Таблица 1

Общая характеристика пациентов (n=184), включенных в исследование (данные представлены в виде медианы и границы интерквартильного отрезка [25%; 75%])			
Показатель (ед. измерения)	Значение	Норма	Примечания
Возраст	52 [45; 58]		
Масса тела (кг)	107,6 [95,5; 126]		
ОТ (см)	116 [107,5; 125]	< 94	Согласно рекомендациям IDF (2005)
ОБ (см)	115 [110; 125]		
ИМТ	34,41 [30,22; 39,8]	До 25	
ОТ/ОБ	1 [0,96; 1,04]	< 1	
Т общий (нмоль/л)	7,7 [5,6; 9,9]	12-33	Согласно рекомендациям ISSAM (2008)
св. Т (пмоль/л)	147,6 [107,6; 187,8]	>255	Согласно рекомендациям ISSAM (2008)
СССГ (нмоль/л)	33,4 [24,6; 44,1]	12,9-61,7	
Лептин (нг/мл)	20,75 [11,7; 40,4]	0,5-15	
ИРИ (мкЕд/мл)	17,55 [10,6; 27,3]	2,3-26,4	
ОХС (ммоль/л)	5,5 [4,8; 6,5]	3,3-5,2	
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1 [0,9; 1,28]	1,03-2,6	>1,03 ммоль/л для исключения МС согласно критериям IDF (2005)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,6 [2,9; 4,5]	0-3,7	
Триглицериды (ммоль/л)	2,1 [1,4; 2,9]	0,1-1,7	<1,7 ммоль/л для исключения МС согласно критериям IDF (2005)
Глюкоза (ммоль/л)	5,9 [5,2; 6,7]	4-6,1	<5,6 ммоль/л для исключения МС согласно критериям IDF (2005)
Гемоглобин (г/л)	155 [147; 162]	130-160	
Эритроциты (*10 ¹² /л)	5,14 [4,9; 5,5]	4-5,1	
Гематокрит (%)	46 [43,8; 48,3]	42-48	
Объем предстательной железы (мл)	30 [23; 38]	<25	
ПСА общий (нг/мл)	0,7 [0,4; 1,1]	0-4	

Таблица 2

Критерии включения в исследование и критерии исключения	
Критерии включения пациентов в исследование	
Возраст (годы)	35-70
Гипогонадизм	Общий тестостерон ≤ 12 нмоль/л и/или свободный тестостерон < 250 пмоль/л (с использованием расчетного метода по Vermeulen)
МС, согласно критериям IDF (2005)	Наличие центрального ожирения (окружность талии > 94 см) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов: • повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии; • снижение уровня ЛПВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии; • артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами); • повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета
Критерии исключения пациентов из исследования	
Рак предстательной железы, молочной железы или подозрение на него	ПСА общий > 4 нг/мл, аномальные результаты пальпации и/или УЗИ
Гипер-, гипотиреоз, гиперпролактинемия	ТТГ $< 0,25$ или > 4 мЕд/л, пролактин > 540 мЕд/л
Другие	Опухоли печени настоящие или в анамнезе, острые или хронические заболевания печени Наличие заболеваний почек с почечной недостаточностью Гиперчувствительность к активной субстанции Прием препаратов с негативным влиянием на изучаемые параметры Одновременное участие в другом клиническом исследовании или участие в другом клиническом исследовании в течение последнего месяца Сомнения в комплаентности пациента

от получаемого препарата – небидо (105 пациентов) или плацебо (65 пациентов, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

Обследование пациентов проводилось до начала терапии и спустя 30 недель лечения и включало в себя

анализ жалоб пациентов, данных анамнеза и клинического осмотра. Физикальное обследование включало общий осмотр с измерением роста, массы тела, ОТ, окружности бедер (ОБ), АД, определением индекса массы тела (ИМТ).

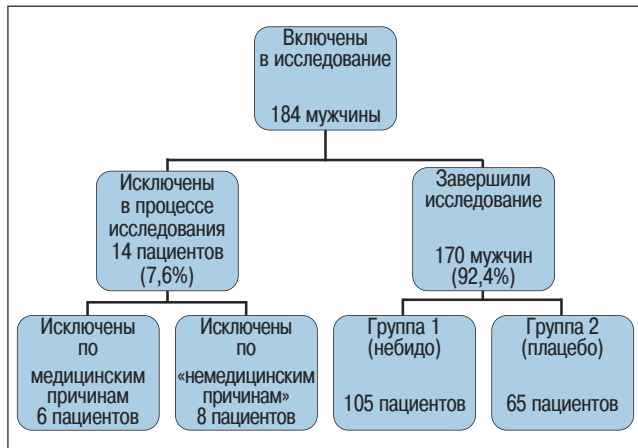


Схема 1. Распределение пациентов в процессе исследования

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима в пробирки типа «вакутейнер». Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе HmX (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии. Для проведения биохимического анализа забор крови проводился в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Проводилось определение уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, глюкозы на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Определение уровня общего тестостерона, СССГ, ИРИ производилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics (A Johnson & Johnson Company), США) методом усиленной хемилюминесценции. Уровень общего ПСА определялся на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT). Уровень свободного Т определялся по формуле Вермюлена расчетным методом, доступным в виде онлайн-калькулятора: <http://issam.ch/freetesto.htm>.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение двух связанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием теста согласованных пар Вилкоксона. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц, графиков и диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а также о связи с изменениями других исследуемых параметров.

Результаты и их обсуждение

170 пациентов, завершивших исследование, после вскрытия рандомизационных конвертов были разделены на 2 группы. 105 пациентов, получавших тестостерона ундеканат, составили группу 1 (небидо), 65 пациентов, получавших плацебо, — группу 2 (плацебо).

Таким образом, пациенты обеих групп до лечения статистически значимо не различались ни по одному из сравниваемых параметров ($p > 0,05$) (табл. 2).

Влияние терапии гипогонадизма тестостерона ундеканатом на антропометрические показатели у пациентов с МС и гипогонадизмом

В группе, получавшей терапию тестостероном (группа 1, небидо), было отмечено клинически незначительное, однако статистически значимое снижение массы тела со 110 [98; 127] до 109 [94; 119] кг, в отличие от группы 2, где статистически значимых различий не выявлено. Вероятнее всего, клинически небольшая разница в показателях массы тела до и после лечения в группе 1 (небидо) обусловлена анаболическим действием тестостерона — на фоне уменьшения массы жировой ткани возрастала мышечная масса тела. Статистическая значимость изменений в группе 1 (небидо), полученная при статистической обработке результатов, свидетельствует о том, что снижение массы тела происходило практически у каждого пациента, получавшего терапию тестостероном, в отличие от группы 2 (плацебо), где существенных колебаний массы тела не отмечалось. Аналогичные результаты были получены при оценке изменения ИМТ. В группе, получавшей терапию тестостероном (группа 1, небидо), было отмечено клинически незначительное, однако статистически значимое снижение ИМТ с 34,6 [31,09; 40,61] до 33,41 [29,98; 38,2] ($p < 0,001$), в отличие от группы 2 (плацебо), где статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

В группе, получавшей тестостерона ундеканат (группа 1) было отмечено клинически и статистически значимое снижение ОТ со 118 [108; 125] до 112 [103; 120] см. В группе 2, получавшей плацебо, также было отмечено статистически значимое, однако клинически незначительное уменьшение ОТ — со 115 [108; 124] до 113 [108; 124] см. Незначительное снижение ОТ в группе 2 (плацебо) в очередной раз подтверждает определенную эффективность рационального питания и физической активности в борьбе с избыточным весом. Однако более выраженное уменьшение ОТ в группе 1 (небидо) свидетельствует о том, что компенсация дефицита тестостерона исключительно важна в лечении ожирения у пациентов с гипогонадизмом. Тестостерон не только обладает мощной липолитической активностью, но и, устраняя другие неспецифические симптомы гипогонадизма (сниженное настроение, слабость, апатию), способствует возрастанию мотивации к действиям, направленным на снижение массы тела. Статистическая значимость изменений в группе 1, полученная при обработке результатов, свидетельствует о том, что уменьшение ОТ происходило

Таблица 2

Сравнительная характеристика и оценка достоверности различий между группами и изменений в них до и после лечения. Представлены медианы и границы интерквартильного отрезка [25%; 75%]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Показатель (ед. измерения)	Группа 1 (небидо) (n=105)	Группа 2 (плацебо) (n=65)	p	Норма
Возраст (годы)	52 [45; 58]	53 [46; 58]	0,72	
Оценка антропометрических показателей				
Масса тела (кг) до лечения	110 [98; 127]	107 [95; 126]	0,59	
Масса тела (кг) через 30 недель терапии	109 [94; 119]	106 [94; 125]	0,85	
p	<0,001	0,64		
ИМТ до лечения	34,6 [31,09; 40,61]	34,41 [30,1; 38,63]	0,46	До 25
ИМТ через 30 недель терапии	33,41 [29,98; 38,2]	33,7 [30,19; 37,22]	0,78	
p	<0,001	0,67		
ОТ (см) до лечения	118 [108; 125]	115 [108; 124]	0,51	До 94*
ОТ (см) через 30 недель терапии	112 [103; 120]	113 [108; 124]	0,19	
p	<0,001	0,03		
ОБ (см) до лечения	115 [110; 126]	115 [109; 123]	0,39	
ОБ (см) через 30 недель терапии	113 [107; 122]	116 [109; 120]	0,49	
p	<0,001	0,94		
ОТ/ОБ до лечения	0,99 [0,96; 1,04]	1 [0,96; 1,03]	0,77	<1
ОТ/ОБ через 30 недель терапии	0,97 [0,94; 1]	1 [0,96; 1,03]	0,02	
p	<0,001	0,09		
Оценка гормонального статуса				
Т общий (нмоль/л) до лечения	7,4 [5,1; 9,7]	8 [6,3; 10]	0,15	12-35**
Т общий (нмоль/л) через 30 недель терапии	12,8 [10,5; 17,7]	7,7 [6,4; 11,1]	<0,001	
p	<0,001	0,67		
св. Т (пмоль/л) до лечения	147,9 [104,3; 180,9]	147,5 [113,6; 197,9]	0,54	>255**
FT (пмоль/л) через 30 недель терапии	269,2 [211,4; 366,2]	147 [119; 214]	<0,001	
p	<0,001	0,14		
СССГ (нмоль/л) до лечения	32,3 [23,7; 42]	35,4 [27,5; 47,7]	0,1	12,9-61,7
СССГ (нмоль/л) через 30 недель терапии	30,7 [22,8; 39]	32,1 [26; 40,4]	0,2	
p	0,02	0,02		
Лептин (нг/мл) до лечения	25,6 [11,7; 50]	20,5 [13; 33]	0,3	0,5-15
Лептин (нг/мл) через 30 недель терапии	14,05 [7,8; 27,9]	18,2 [10,2; 28]	0,18	
p	<0,001	0,01		
ИРИ (мкЕд/мл) до лечения	17,6 [10,1; 28,8]	18,1 [12,1; 26,4]	0,93	2,3-26,4
ИРИ (мкЕд/мл) через 30 недель терапии	15,2 [9,2; 23,2]	18,6 [11,2; 26,4]	0,2	
p	0,03	0,87		
Эстрадиол (пмоль/л) до лечения	98 [76,6; 133]	98 [78; 123]	0,94	20-240
Эстрадиол (пмоль/л) через 30 недель терапии	103 [74; 150]	98 [78; 116]	0,36	
p	0,14	0,28		
ЛГ (Ед/л) до лечения	3,8 [2,4; 5,5]	3,1 [2,2; 5,3]	0,12	2,5-11
ЛГ (Ед/л) через 30 недель терапии	0,2 [0,1; 2,0]	3,5 [2,3; 4,5]	<0,001	
p	<0,001	0,57		
Оценка липидного спектра крови				
ОХС (ммоль/л) до лечения	5,4 [4,8; 6,4]	5,52 [4,7; 6,5]	0,96	3,3-5,2
ОХС (ммоль/л) через 30 недель терапии	5,2 [4,6; 6]	5,6 [4,5; 6,2]	0,48	
p	0,01	0,89		
ХС ЛПВП (ммоль/л) до лечения	1,05 [0,9; 1,33]	1 [0,9; 1,23]	0,33	1,03-2,6*
ХС ЛПВП (ммоль/л) через 30 недель терапии	1,17 [0,97; 1,4]	1,01 [0,9; 1,22]	0,02	
p	0,06	0,93		
ХС ЛПНП (ммоль/л) до лечения	3,67 [3; 4,5]	3,5 [3; 4,4]	0,56	0-3,7
ХС ЛПНП (ммоль/л) через 30 недель терапии	3,29 [2,72; 4,05]	3,5 [2,6; 4,07]	0,74	
p	<0,001	0,1		
Триглицериды (ммоль/л) до лечения	2 [1,3; 2,8]	2,2 [1,8; 2,9]	0,06	0,1-1,7*
Триглицериды (ммоль/л) через 30 недель терапии	1,6 [1,2; 2,3]	2 [1,5; 2,6]	0,01	
p	0,001	0,46		

Оценка гликемии натощак				
Глюкоза (ммоль/л) до лечения	5,8 [5,2; 6,9]	6,1 [5,5; 6,75]	0,18	4-5,6*
Глюкоза (ммоль/л) через 30 недель терапии	5,6 [5; 6,7]	6,1 [5,6; 6,5]	0,03	
p	0,03	0,7		
Оценка гемоцитогаммы				
Гемоглобин (г/л) до лечения	155 [145; 160]	155 [149; 164]	0,58	130-160
Гемоглобин (г/л) через 30 недель терапии	160 [152; 171]	154 [148; 160]	<0,001	
p	<0,001	0,19		
Эритроциты (*10 ¹² /л) до лечения	5,16 [4,85; 5,48]	5,1 [4,9; 5,59]	0,66	4-5,1
Эритроциты (*10 ¹² /л) через 30 недель терапии	5,37 [5,02; 5,7]	5,2 [4,85; 5,5]	0,01	
p	<0,001	0,7		
Гематокрит (%) до лечения	46,1 [43,8; 48,4]	45,6 [43,65; 48,65]	0,63	42-48
Гематокрит (%) через 30 недель терапии	48 [45,2; 49,9]	45 [42,9; 47,15]	<0,001	
p	<0,001	0,15		
Оценка состояния предстательной железы				
ПСА общий (нг/мл) до лечения	0,7 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,2]	0,83	0-4
ПСА общий (нг/мл) через 30 недель терапии	0,7 [0,5; 1,05]	0,9 [0,4; 1,6]	0,24	
p	0,01	<0,001		
Объем предстательной железы (мл) до лечения	27,5 [21,2; 35,5]	32 [25; 39]	0,33	До 25 мл
Объем предстательной железы (мл) через 30 недель терапии	27,7 [24; 35,8]	33 [29; 40]	0,05	
p	0,97	0,63		

* – критерии MC IDF (2005); ** – критерии андрогенного дефицита ISSAM (2008).

практически у каждого пациента, получавшего тестостерона ундеканатом.

Некоторым пациентам в процессе лечения удалось уменьшить ОТ до уровня <94 см, то есть практически избавиться от абдоминального ожирения – ключевого компонента МС. В группе небидо такой результат достигнут семью (6,6%) пациентами, в группе плацебо – двумя (3%).

В группе 1, получавшей терапию тестостероном (небидо), было отмечено статистически значимое снижение соотношения ОТ/ОБ – с 0,99 [0,96; 1,04] до 0,97 [0,94; 1], в отличие от группы 2 (плацебо), где статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Полученные результаты подтверждают эффективность терапии тестостероном у пациентов с МС и гипогонадизмом по сравнению с плацебо и имеют несомненную ценность в аспекте поиска новых, патогенетических подходов к терапии МС у таких пациентов, поскольку компенсация гипогонадизма способствует уменьшению выраженности ключевого компонента МС – абдоминального ожирения.

Влияние терапии гипогонадизма тестостерона ундеканатом на гормональные показатели у пациентов с МС и гипогонадизмом

В группе 1, получавшей терапию тестостероном (небидо), было отмечено клинически и статистически значимое повышение и нормализация уровня общего и свободного тестостерона. В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений получено не было.

В группе 1, получавшей тестостерон (небидо), было отмечено статистически значимое снижение уровня лептина с 25,6 [11,7; 50] до 14,05 [7,8; 27,9] нг/мл (норма – 0,5-15). В группе 2, получавшей плацебо,

также отмечено статистически значимое снижение уровня лептина – с 20,5 [13; 33] до 18,2 [10,2; 28] нг/мл. Снижение уровня лептина согласуется с гипотезой о том, что лептин, являясь гормоном жировой ткани, повышен у больных ожирением, и уменьшение выраженности ожирения приводит к снижению уровня лептина.

В группе 1, получавшей тестостерон (небидо), было отмечено статистически значимое снижение уровня инсулина с 17,6 [10,1; 28,8] до 15,2 [9,2; 23,2] мкЕд/мл (норма – 2,3-26,4). В группе 2, получавшей плацебо, не было отмечено статистически значимых изменений данного показателя.

В обеих группах было отмечено статистически значимое снижение уровня СССГ.

Статистически значимых изменений в уровне эстрадиола в обеих группах получено не было.

В группе, получавшей терапию тестостероном, было отмечено значимое статистически достоверное снижение уровня ЛГ. В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений получено не было. Снижение уровня ЛГ в группе, получавшей терапию тестостероном, обусловлено подавлением гонадотропной функции гипофиза по механизму обратной связи.

Влияние терапии гипогонадизма тестостерона ундеканатом на биохимические показатели крови (липиды и уровень глюкозы натощак) у пациентов с МС и гипогонадизмом

В группе 1 (небидо) было отмечено статистически значимое снижение уровня холестерина. В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений отмечено не было (табл. 2). В группе 1 (небидо) было отмечено статистически значимое снижение уровня триглицеридов вплоть до нормализации данного по-

казателя у большинства пациентов — 54 (51%). В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений не наблюдалось. При исследовании уровня ХС ЛПВП статистически значимых изменений в обеих группах до и после лечения не получено. Однако медианы этого показателя распределились таким образом, что в группе 1 (небидо), в отличие от группы 2 (плацебо), отмечалась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП — с 1,05 [0,9; 1,33] до 1,17 [0,97; 1,4], в результате чего обе группы пациентов статистически различались между собой по уровню ХС ЛПВП после лечения ($p=0,02$) (табл. 2). Количество пациентов в группе небидо, у которых к окончанию исследования нормализовался уровень ХС ЛПВП, составило 72 человека (68,6%), а до лечения их было 53 (50,4%). В группе 1 (небидо) наблюдалось статистически значимое снижение уровня ХС ЛПВП вплоть до нормализации данного показателя у большинства пациентов. В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений не было. Таким образом, в группе 1 (небидо) в целом были отмечены положительные изменения в уровне липидов, в отличие от группы 2 (плацебо).

Несомненно, повышение уровня холестерина и атерогенных липопротеидов, определяющих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при МС, является следствием абдоминального ожирения как главного компонента МС. Полученные результаты в очередной раз подтверждают необходимость коррекции гипогонадизма при лечении МС у мужчин, поскольку при нормализации уровня тестостерона происходит клинически более выраженное уменьшение абдоминального ожирения, что в свою очередь отражается на улучшении липидного состава крови.

При исследовании гликемии натощак в группе 1 (небидо) было отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы. Тем не менее если до лечения у большей части пациентов данный показатель находился за пределами нормы, то после терапии тестостероном значительная часть пациентов — 51 (48,6%) — достигла нормализации уровня глюкозы натощак, причем при оценке данного параметра использовались более строгие нормативные критерии МС IDF (2005). В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений уровня глюкозы натощак отмечено не было (табл. 2).

Спустя 30 недель терапии, количество пациентов, не соответствовавших критериям диагноза "метаболический синдром" в группе Небидо было 29 пациентов (27,6%), в группе плацебо — лишь 2 (3%)

Влияние терапии гипогонадизма тестостерона ундеканоем на показатели гемоцитогаммы у пациентов с МС и гипогонадизмом

Известно, что терапия тестостероном сопровождается стимуляцией красного кровяного ростка. Данный эффект реализуется через активизацию синтеза эритропоэтина в почках, а также посредством воздействия на чувствительные к андрогенам рецепторы к эритро-

поэтину в красном ростке костного мозга [15]. Именно поэтому определение влияния терапии внутримышечными препаратами тестостерона на показатели гемоцитогаммы представляет определенный интерес при оценке безопасности терапии.

В группе 1, получавшей терапию тестостероном (небидо), было отмечено статистически значимое повышение уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. В группе 2 (плацебо) статистически значимых изменений получено не было (табл. 2).

Считается, что в тех случаях, когда лечение тестостероном проводится по показаниям и в физиологических дозах, повышение производных красного кровяного ростка в целом происходит в пределах нормальных значений. Повышение показателей красной крови, вероятнее всего, связано с гиперстимуляцией эритропоэза во время «пиков» концентрации, вызываемых в первые недели после введения препарата. В связи с этим при применении тестостерона ундеканоематом необходимо систематический контроль параметров красной крови с целью своевременной коррекции интервала между инъекциями.

Влияние терапии гипогонадизма тестостерона ундеканоем на состояние предстательной железы у пациентов с МС и гипогонадизмом

Несмотря на то, что на сегодняшний день получены убедительные данные об отсутствии связи между терапией тестостероном и возникновением ДГПЖ или рака простаты, вопрос безопасности андрогенотерапии для предстательной железы все еще является предметом дискуссий у многих клиницистов. Для оценки состояния предстательной железы в нашем исследовании мы использовали определение уровня ПСА общий и ТРУЗИ.

За 30-недельный период наблюдения в группе 1 (небидо) было получено статистически значимое, однако клинически невыраженное изменение уровня ПСА общего, в то время как в группе 2 (плацебо) было отмечено статистически значимое повышение уровня ПСА общего в среднем на 0,2 нг/мл. Повышение уровня ПСА в группе плацебо не отличается от аналогичного повышения, происходящего в среднем в течение данного периода времени в популяции мужчин старшего возраста. Отсутствие же роста уровня ПСА в группе небидо представляет собой интересный результат и вносит определенный вклад в современный пересмотр концепции влияния тестостерона на предстательную железу [16–18].

При оценке размеров предстательной железы с помощью ТРУЗИ статистически достоверных изменений в обеих группах пациентов получено не было.

Выводы и рекомендации

1. Терапия гипогонадизма пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоематом оказывает положительное влияние на антропометрические показатели у мужчин с МС и гипогонадизмом и эффективно влияет на уменьшение ОТ, соотношение ОТ/ОБ и выраженность ключевого компонента МС — абдо-

минального ожирения, а также приводит к устранению МС в 27,6% случаев.

2. Терапия гипогонадизма пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоеатом оказывает положительное влияние на биохимические показатели у мужчин с МС и гипогонадизмом, включая компоненты МС – уровень триглицеридов, ЛПВП, уровень гликемии натощак.
3. Определение уровня общего тестостерона рекомендуется производить всем мужчинам с МС.
4. При выявлении гипогонадизма у мужчин с МС в дополнение к традиционной терапии МС необходима коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона, поскольку такая терапия оказывает положительное воздействие на все компоненты МС.
5. Терапия пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоеатом у большинства пациентов оказывает влияние на гематологические показатели, повышая количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, в связи с чем при лечении этим препаратом необходим контроль уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита для своевременной коррекции интервала между инъекциями тестостерона.
6. Терапия пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоеатом безопасна для предстательной железы.

Литература

1. Alberti K.G. et al. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.*, 2006; 23(5): 469–480.
2. Lakka H.M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*, 2002; 288(21): 2709–2716.
3. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation*, 2004; 110(10): 1245–1250.
4. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyörälä K. DECODE Study Group. prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164(10): 1066–1076.
5. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*, 2001; 24(4): 683–689.
6. Svartberg J. et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // *Europ. J. Epidemiol.*, 2004; 19(7): 657–663.
7. Marin P., Arver S. Androgens and abdominal obesity // *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 12(3): 441–451.
8. Armellini J. et al. Hormones and body composition in humans: clinical studies // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24 Suppl 2:S1.
9. Dobs A. et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86(3): 1026–1033.
10. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as predictor of increased visceral fat in Japanese-American men // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 485–491.
11. Simon K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82(2): 682–685.
12. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care*, 2000; 23(4): 490–494.
13. Hak A. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87(8): 3632–3639.
14. Laaksonen G. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.*, 2003; 149(6): 601–608.
15. Лепетухин А.Е., Калинин С.Ю., Кварацхелия М.В., Гончаров Н.П., Шестакова М.В. Влияние заместительной гормональной терапии андрогенами на эритропоз // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское Здоровье». 2–14 ноября, Москва, 2008 D 10, 35.
16. Isbarn H., Pinthus J.H., Marks L.S., Montorsi F., Morales A., Morgentaler A., Schulman C. Testosterone and Prostate Cancer: Revisiting Old Paradigms // *Eur. Urol.*, 2009; 56(1), 48–56.
17. Morgentaler A., Schulman C. Testosterone and prostate safety // *Front. Horm. Res.*, 2009; 37: 197–203.
18. Dobs A.S., Morgentaler A. Does testosterone therapy increase the risk of prostate cancer? // *Endocr. Pract.*, 2008; 14(7): 904–911.

Тишова Ю.А.

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН

ул. Покровка, 22/1, стр. 1

Тел.: 8 903 221 32 76

E-mail: yulya_tishova@mail.ru

Калинченко С.Ю.

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН

ул. Покровка, 22/1, стр. 1

Тел.: 8 926 605 13 69

E-mail: kalinchenko@list.ru

НЕБИДО®

т е с т о с т е р о н у н д е к а н о а т

Живи в полную силу

Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона

4 инъекции в год*
* раз в 10-14 недель



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

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:
8-800-200-10-15

www.test-testosterone.ru

Территория мужчин
www.mensland.ru

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 07	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 10
Ростов-на-Дону	(863) 268 86 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma