Влияние терапии тестостероном (1 % трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование

А.З. Винаров, Л.А. Спивак, И.М. Рохликов, Р.П. Василевский, Л.В. Разова

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Андрей Зиновьевич Винаров avinarov@mail.ru

Материалы и методы. Данное исследование являлось открытым многоцентровым наблюдательным неинтервенционным у мужчин с дефицитом тестостерона, применявших ежедневно 1 % гель тестостерона (Андрогель®) в дозе 50 или 100 мг (с возможностью титрации) в условиях рутинной клинической практики. Первичной конечной точкой являлось качество жизни, связанное с состоянием здоровья, оцениваемое при заполнении опросника симптомов старения мужчин (Aging Males' Symptoms, AMS). Вторичными конечными точками были изменения общего балла шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) и его доменов, изменения показателей индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, корреляция изменений в показателях качества жизни, определяемая с помощью опросника AMS, с лабораторными показателями уровней тестостерона и данными по шкале МИЭФ, демографические характеристики, а также исходные характеристики пациентов, анамнез диагностических и терапевтических процедур, причины прекращения лечения и любые нежелательные явления, возникшие в ходе лечения препаратом Андрогель®.

Результаты. Данные о 196 из 202 включенных в исследование пациентов были доступны для обработки после 6 мес наблюдения. Средние значения уровня общего тестостерона в начале исследования составили $10,8 \pm 0,3$ (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,2–11,4) нмоль/л, после 6 мес терапии – $21,1 \pm 0,4$ (95 % ДИ 20,4–21,9) нмоль/л. Значимые изменения были отмечены по шкале AMS, средний балл на 1-м визите составил $47,4 \pm 1,0$ (95 % ДИ 45,5–49,4), а на 4-м – $27,5 \pm 0,8$ (95 % ДИ 25,9–29,1); по шкале МИЭФ на 1-м визите – $33,0 \pm 1,0$ (95 % ДИ 31,0–35,0), на 4-м – $54,0 \pm 1,0$ (95 % ДИ 52,0–57,0). Дополнительные положительные эффекты отмечены в отношении ИМТ и окружности талии – уменьшение показателей на $1,2 \text{ кг/м}^2$ и 5 см соответственно.

Выводы. В ходе исследования отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов дефицита тестостерона, улучшение показателей качества жизни и сексуальной функции. За 6 мес наблюдения клинически значимых нежелательных явлений не выявлено.

Ключевые слова: сексуальная функция, гипогонадизм, качество жизни, терапия тестостероном

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-59-67

Influence of the testosterone therapy (1 % transdermal gel) on the life quality of men of androgen deficiency in terms of routing clinical practice: 6 months monitoring test

A.Z. Vinarov, L.A. Spivak, I.M. Rohlikov, R.P. Vasilevsky, L.V. Razova

I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia;
build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Materials and methods. The study hereunder was an open multicenter surveillance non-intervention study at men with testosterone deficiency, applying daily 1 % testosterone gel (Androge[®]) in the dosage of 50 or 100 mg (with possible titration) in terms of routine clinical practice. The initial end point was the life quality, referred to the health status, evaluated at the filling of the questionnaire on Aging Males' Symptoms (AMS). As secondary end points served changes of the total score of the International Erectile Function Index (IEFE) and its domains, changes of body weight index (BWI) and of the waist circumference, correlation of changes in life quality indices, determined with AMS questionnaire, with laboratory indices of the testosterone level and of the data by the IEFE scale, demographic features, as well as original characteristics of patients, anamnesis of diagnostic and therapeutic procedures, reason for the treatment termination and any adverse effects, arising in the course of treatment with Androge[®].

Results. The data on 196 of 202 patients, included in studies, was available for processing after 6 months of monitoring. Average values of the total testosterone level in beginning of studies were 10.8 ± 0.3 (95 % confidence interval (CI) 10.2–11.4) nmol/l after 6 months of therapy – 21.1 ± 0.4 (95 % CI 20.4–21.9) nmol/l. Significant changes were marked on the AMS scale, the average point at the 1st visit

was 47.4 ± 1.0 (95 % CI 45.5–49.4), and at the 4th – 27.5 ± 0.8 (95 % CI 25.9–29.1); by IEF scale at the 1st visit – 33.0 ± 1.0 (95 % CI 31.0–35.0), at the 4th – 54.0 ± 1.0 (95 % CI 52.0–57.0). Additional positive effects were marked as to BWI and the waist circumference – decrease of indices by 1,2 kg/m² and 5 cm accordingly.

Conclusion. Studies have shown the authentic reduction of expressed symptoms of testosterone deficiency, improvement of the life quality indices and of the sexual function. During 6 months of monitoring no clinically significant adverse effects were revealed.

Key words: sexual function, hypogonitalism, life quality testosterone therapy

Введение

Дефицит тестостерона у мужчин – это подробно описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на сексуальную и репродуктивную функции, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины [1]. Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин является следствием снижения или отсутствия секреции тестостерона яичками. Он характеризуется рядом клинических проявлений [2]:

- снижение либидо;
- снижение количества утренних эрекций;
- эректильная дисфункция;
- подавленное (депрессивное) настроение;
- слабость и недостаток жизненных сил;
- когнитивные нарушения;
- инсулинорезистентность;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- уменьшение мышечной массы;
- снижение минеральной плотности костей и остеопороз.

Доказано, что терапия тестостероном приводит к уменьшению выраженности многих клинических проявлений, обусловленных его дефицитом, и мужчины, страдающие гипогонадизмом, после назначения подобного лечения часто отмечают улучшение общего ощущения благополучия наряду с ростом жизненных сил [3]. В то же время в отсутствие лечения дефицит тестостерона может привести к таким последствиям, как нарушения сексуальной функции, соотношения жировой и мышечной ткани, кардиометаболического профиля, и нарушить процесс нормального старения мужского организма [4]. В настоящее время даже при наличии клинических проявлений гипогонадизм зачастую остается недиагностированным и лечение по его поводу не назначается. Согласно расчетным оценкам, менее 2 % мужчин с гипогонадизмом в возрасте старше 50 лет получают соответствующую терапию [5].

Вплоть до недавнего времени имеющиеся лекарственные формы тестостерона не позволяли воспроизвести физиологический профиль секреции данного гормона в мужском организме; как правило, для имевшихся способов доставки был характерен ряд недостатков, к которым можно отнести чередование периодов супра- и субфизиологических концентраций тестостерона

сыворотки (максимальных и минимальных уровней) при назначении инъекционных эфирных форм, высокую частоту местных реакций в области введения препарата при использовании трансдермальных пластырей, а также риск дислокации и инфекционных осложнений при использовании имплантационных форм [6].

Данное исследование было спланировано для оценки эффектов тестостерона (1 % трансдермальный гель) на симптомы дефицита тестостерона и качество жизни мужчин, оцениваемое с помощью опросника AMS (Aging Males' Symptoms) [7].

Ряд исследований показал увеличение числа мужчин с дефицитом тестостерона в более старшем возрасте по сравнению с молодой популяцией. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжительность жизни мужчин в России составляет 66,8 года и увеличится к 2020 г. до 71,2 года. Поскольку дефицит тестостерона увеличивается с возрастом, а популяция пожилых мужчин будет увеличиваться в ближайшие годы, представляется, что специалистам здравоохранения все чаще будут встречаться пациенты с андрогенодефицитом, требующим коррекции (лечения).

Как отмечалось выше, дефицит тестостерона сопровождается множеством изменений в организме мужчины, а также существенно ухудшает качество жизни. Терапия тестостероном показана при состояниях, ассоциированных с его дефицитом, или в случае отсутствия выработки эндогенного тестостерона (первичный или вторичный гипогонадотропный гипогонадизм) [8–10]. Терапия тестостероном улучшает сексуальную функцию, уменьшает жировую массу, увеличивает тощую массу тела и силу мышц, положительно влияет на минеральную плотность костей [11–17], а также увеличивает выживаемость [18] мужчин с гипогонадизмом. В дополнение к этим эффектам терапия тестостероном улучшает показатели психоэмоционального статуса пациента [12, 14, 17, 19].

Андрогель® 1 % представляет собой прозрачный бесцветный гидроалкогольный гель с 1 % содержанием тестостерона, производства Besins-Healthcare. Андрогель® 1 % обеспечивает непрерывную трансдермальную доставку тестостерона на протяжении 24 ч после однократного нанесения на интактные чистые сухие кожные покровы в области плеч, верхней части рук и/или живота. Данный препарат одобрен для терапии дефицита тестостерона [20].

Первичной целью исследования стала оценка эффективности терапии тестостероном на симптомы гипогонадизма, а также качество жизни пациентов, оцениваемое по шкале AMS. Исследование было проведено как наблюдательное, в условиях рутинной клинической практики среди урологов и эндокринологов г. Москвы. Также оценивались изменения сексуальной функции (опросник Международного индекса эректильной функции, МИЭФ-15), окружности талии и массы тела. Собиралась информация по безопасности и переносимости препарата.

Материалы и методы

Врачи-урологи и эндокринологи г. Москвы, принявшие участие в проекте, собирали и регистрировали информацию о пациентах с вновь диагностированным дефицитом тестостерона, которым ранее не проводилась терапия тестостероном и которым был назначен 1 % гель тестостерона.

В исследовании приняли участие урологи и эндокринологи амбулаторного звена как частных, так и муниципальных учреждений здравоохранения. Каждый врач должен был включить не менее 3 пациентов в наблюдение. Одной из задач наблюдательной программы была оценка отличия реальной практики терапии тестостероном от практики, принятой при проведении контролируемых клинических исследований.

В период с мая 2015 г. по июль 2016 г. в программу были включены 202 пациента в 50 амбулаторных центрах г. Москвы. Данная программа являлась открытой, без группы сравнения, и все изменения оценивались по сравнению с базовыми показателями. Ежедневные дозировки препарата Андрогель®, которые применялись пациентами, составляли 50 и 100 мг (1 или 2 пакетика 1 % геля тестостерона).

Критерии включения/исключения

В исследование включали пациентов в соответствии со следующими критериями:

- возраст старше 18 лет;
- установленный диагноз дефицита тестостерона (гипогонадизма) в соответствии с действующими рекомендациями/стандартами;
- срок применения препарата Андрогель® менее 1 мес до подписания информированного согласия;
- подписанная форма информированного согласия.

Критериями исключения пациентов в исследование были любые противопоказания, перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Андрогель®.

Этические аспекты

Данное исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований в соответствии с требованиями

надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации и локальными регуляторными требованиями. Все пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия.

Терапия

Препарат Андрогель® (1 % гель тестостерона в пакетиках) назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Гель наносился на сухую, чистую кожу плеч, надплечий и/или живота. Для подбора оптимальной дозировки препарата проводили регулярную оценку концентраций сывороточного тестостерона — через 1, 3 и 6 мес после начала терапии. Если дозы 50 мг было недостаточно для поддержания уровня сывороточного тестостерона выше 12,1 нмоль/л, проводили титрацию дозы до 100 мг. Если уровень сывороточного тестостерона на дозировке в 100 мг превышал нормальные значения, то проводили уменьшение дозы до 50 мг. В случае, когда при дозировке 50 мг уровень тестостерона был выше нормальных значений, препарат отменяли. Уровень тестостерона измеряли на каждом визите пациента.

Методы оценки исходов терапии

Оценку эффективности проводили в соответствии с процедурами и стандартами, принятыми в каждом медицинском центре, она включала следующие этапы:

- визит включения в исследование с оценкой базовых показателей;
- визит через 1 мес после начала терапии;
- визит через 3 мес после начала терапии;
- заключительный визит через 6 мес после начала терапии.

«Окно» визитов составляло ± 4 дня от планируемых дат.

В исследовании было использовано 4 метода оценки эффективности. Первичный критерий эффективности оценивали по опроснику AMS. Вторичные критерии эффективности оценивали по опроснику МИЭФ-15, индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии. Шкалы использовали для регистрации субъективной оценки проводимой терапии пациентами. Также анализировали данные изменений по различным доменам опросников через 6 мес лечения по сравнению с базовыми показателями.

Опросник AMS

Опросник возрастных симптомов мужчин AMS — простой и удобный инструмент, позволяющий выявить признаки андрогенного дефицита и оценить степень их выраженности. Данный опросник может использоваться пациентом для того, чтобы еще до визита к врачу обнаружить у себя возможные симптомы, характеризующие психологические, соматические и сексуальные проблемы, обусловленные недостатком тестостерона,

а специалистом — чтобы провести максимальную активизацию жалоб больного и оценить выраженность андрогенного дефицита, а также в целях мониторинга проводимой терапии [7]. Пациенты оценивали выраженность симптомов от отсутствия (0 баллов) до чрезвычайной выраженности (5 баллов) по 17 вопросам, разделенным на 3 домена: психологический (5 вопросов), соматический (7 вопросов) и сексуальный (5 вопросов). Общий балл по шкале AMS минимально может составлять 17 баллов, максимально — 85 баллов.

Опросник МИЭФ-15

Опросник МИЭФ-15 признан «золотым стандартом» при оценке эректильной функции в клинических исследованиях. Этот утвержденный ВОЗ документ подразделяется на 5 основных составляющих [21]:

1. Эректильная функция (вопросы 1–5, 15).
2. Функция оргазма (вопросы 9, 10).
3. Сексуальное желание (вопросы 11, 12).
4. Удовлетворенность половым актом (вопросы 6–8).
5. Общая сексуальная удовлетворенность (вопросы 13, 14).

Опросник МИЭФ-15 содержит вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни в течение последних 4 нед.

Общий балл по шкале МИЭФ-15 не может превышать 75.

ИМТ и окружность талии

ИМТ измеряли в килограммах на квадратный метр, окружность талии — в сантиметрах.

Оценка безопасности

Оценку профиля переносимости и безопасности препарата Андрогель® проводили на 1, 3 и 6 мес после начала терапии. Нежелательные реакции регистрировались по степени выраженности как легкие, средней тяжести и тяжелые.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS 23 (IBM). Для замещения пропущенных данных использовали метод переноса данных последнего наблюдения. Были рассчитаны изменения базовых показателей через 1, 3 и 6 мес терапии как в абсолютных, так и в процентных значениях с использованием парного *t*-теста и расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Всего в исследование были включены 202 пациента в 50 амбулаторных центрах г. Москвы. Данные по всем параметрам оценки эффективности и безопасности доступны для 181 (89,6 %) больного, ранее выбывание из исследования зарегистрировано для 4 (2 %) пациентов, данные 17 (8,4 %) пациентов не доступны

(из-за выбывания из-под наблюдения). Данные для оценки первичной конечной точки, оценки по шкале AMS, доступны для 196 пациентов (97 %). Все лабораторные результаты показателей сывороточного тестостерона пересчитывались в нмоль/л. Демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов на момент включения в исследование

Средний показатель	Значение	95 % доверительный интервал
Возраст, лет	49,88 ± 0,87	48,17–51,60
Рост, см	177,20 ± 0,49	176,23–178,17
Масса тела, кг	91,50 ± 1,11	89,3–93,7
Индекс массы тела, кг/м ²	29,10 ± 0,30	28,51–29,70
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	132 ± 0,86	131–134
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	83 ± 0,7	82–85
Частота сердечных сокращений, уд/мин	75 ± 0,59	74–76
Окружность талии, см	105 ± 1,04	103–107

Тестостерон

Анализ уровня тестостерона проводили методом иммуноферментного анализа. Для разграничения нормального и сниженного уровней сывороточного тестостерона было принято значение 12,1 нмоль/л в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов [22]. В каждом клиническом амбулаторном центре проводили оценку гонадного статуса пациента в соответствии с международными рекомендациями для подтверждения диагноза гипогонадизма.

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные уровня общего тестостерона на визите 1 были доступны для 153 (75,7 %) пациентов, в то время как на визите 4 — для 187 (92,6 %). Средний уровень тестостерона пациентов на визите 1 составил 10,8 ± 0,3 (95 % ДИ 10,2–11,4) нмоль/л, а на визите 4 — 21,1 ± 0,4 (95 % ДИ 20,4–21,9) нмоль/л. Уровни общего тестостерона статистически достоверно повышались от визита к визиту (табл. 2). Средний уровень тестостерона статистически достоверно повышался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (рис. 1).

На визите 4 у 5 (2 %) пациентов были зарегистрированы уровни сывороточного тестостерона ниже 12,1 нмоль/л. В ходе исследования превышения референсных значений уровня общего сывороточного тестостерона зафиксировано не было.

Таблица 2. Достоверность изменения уровней общего тестостерона от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

Сравнение	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
p-value (визит 1 vs визит 2)	< 0,0001*			
p-value (визит 2 vs визит 3)		< 0,0001*		
p-value (визит 3 vs визит 4)			< 0,0001**	
p-value (визит 1 vs визит 4)	< 0,0001**			

*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

**Парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок.

Рис. 1. Динамика изменений показателей общего тестостерона в ходе 6 мес терапии

Таблица 3. Суточная доза исследуемого препарата (визиты 1–3)

Показатель	Визиты		
	1	2	3
Общее количество значений	202 (100 %)	202 (100 %)	202 (100 %)
Число валидных значений	199 (98,5 %)	199 (98,5 %)	199 (98,5 %)
Число пропущенных значений	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)
Число пациентов с дозой 50 мг	151 (74,8 %)	141 (69,8 %)	140 (69,3 %)
Число пациентов с дозой 100 мг	48 (23,8 %)	58 (28,7 %)	59 (29,2 %)
p-value	0,003		
		0,564	
	0,004		

Распределение пациентов, которым были назначены различные дозы препарата в ходе исследования, представлены в табл. 3. Число пациентов, применявших препарат в суточной дозе 50 мг, статистически достоверно уменьшилось на визите 2 по сравнению с визитом 1, а в дозе 100 мг — пропорционально увеличилось.

Общий балл по шкале AMS

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные общего балла по шкале AMS на визите 1 были доступны для 199 (98,5 %), а на визите 4 — для 196 (97 %). Средний балл по шкале AMS на визите 1 составил $47,4 \pm 1,0$ (95 % ДИ 45,5–49,4), а на визите 4 — $27,5 \pm 0,8$ (95 % ДИ 25,9–29,1), среднее абсолютное изменение составило 19,9 балла.

Изменения общего балла по шкале AMS от визита 1 до визита 4 представлены на рис. 2. Средний балл AMS статистически достоверно понижался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (табл. 4).

Таблица 4. Достоверность изменения общего бала по шкале AMS от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

Сравнение	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
p-value (визит 1 vs визит 2)	< 0,0001*			
p-value (визит 2 vs визит 3)		< 0,0001*		
p-value (визит 3 vs визит 4)			< 0,0001*	
p-value (визит 1 vs визит 4)	< 0,0001*			

*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

Рис. 2. Динамика изменения среднего балла по шкале AMS

Изменения общего балла по шкале МИЭФ-15

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные общего балла по шкале МИЭФ-15 на визите 1 были доступны для 200 (99 %) пациентов, в то время как на визите 4 — для 194 (96 %). Средний балл по шкале МИЭФ-15 на визите 1 составил 33 ± 1 (95 % ДИ 31–35), а на визите 4 — 54 ± 1 (95 % ДИ 52–57). Средний балл по шкале МИЭФ-15 статистически достоверно повышался в течение исследования между всеми визитами (с визита 1 до визита 4) (табл. 5). Изменения общего балла по шкале AMS от визита 1 до визита 4 представлены на рис. 3.

Таблица 5. Достоверность изменения общего бала по шкале МИЭФ-15 от визита к визиту и от визита 1 к визиту 4

Сравнение	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
p-value (визит 1 vs визит 2)	< 0,0001*			
p-value (визит 2 vs визит 3)		< 0,0001*		
p-value (визит 3 vs визит 4)			< 0,0001*	
p-value (визит 1 vs визит 4)	< 0,0001*			

*Критерий сравнения для связанных выборок Уилкоксона.

Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 представлена в табл. 6 и на рис. 4.

Наиболее значимые изменения по шкале МИЭФ-15 были отмечены для домена «Общая удовлетворенность» (+187 %), в то же время по остальным доменам отмечена также значительная положительная динамика: +167 %, +159 %, +157 % и +147 % по доменам «Удовлетворенность половым актом», «Половое влечение», «Эректильная функция» и «Оргазм» соответственно.

Изменения ИМТ

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные ИМТ на визите 1 были доступны для 154 (76,2 %)

Рис. 3. Динамика изменения среднего балла по шкале МИЭФ-15

пациентов, а на визите 4 — для 151 (74,8 %). Средний ИМТ пациентов на визите 1 составил $29,10 \pm 0,30$ (95 % ДИ 28,51–29,70) $\text{кг}/\text{м}^2$ и через 6 мес снижался до $27,94 \pm 0,33$ (95 % ДИ 27,29–28,59) $\text{кг}/\text{м}^2$. Различия средних значений ИМТ от визита 1 к визиту 4 были статистически достоверны ($p < 0,0001$).

Изменения окружности талии

Из 202 пациентов, включенных в исследование, данные по окружности талии на визите 1 были доступны для 154 (76,2 %), а на визите 4 — для 149 (73,8 %). Средняя окружность талии пациентов на визите 1 составила $105 \pm 1,04$ (95 % ДИ 103–107) см, а через 6 мес терапии на визите 4 — $100 \pm 0,94$ (95 % ДИ 98–102) см. Уменьшение окружности талии от визита 1 до визита 4 было статистически достоверным ($p < 0,0001$).

Безопасность

Средняя продолжительность терапии тестостероном составила 185 дней. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления. У 1 (0,5 %) пациента из 199, доступных для анализа безопасности, наблюдались клинически значимые изменения биохимических показателей крови, однако они были связаны с сопутствующей патологией.

Таблица 6. Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 от визита 1 к визиту 4

Параметр	Визит 1		Визит 4	
	Значение	95 % доверительный интервал	Значение	95 % доверительный интервал
Общий балл	33 ± 1	31–35	54 ± 1	52–57
Домен «Эректильная функция»	$15,4 \pm 0,5$	14,5–16,4	$24,2 \pm 0,3$	23,6–24,8
Домен «Удовлетворенность половым актом»	$5,5 \pm 0,3$	5,0–6,0	$9,2 \pm 0,4$	8,4–10,0
Домен «Оргазм»	$4,7 \pm 0,2$	4,2–5,2	$6,9 \pm 0,3$	6,3–7,4
Домен «Половое влечение»	$4,9 \pm 0,1$	4,7–5,2	$7,8 \pm 0,1$	7,5–8,0
Домен «Общая удовлетворенность»	$4,28 \pm 0,1$	4,0–4,6	$8,0 \pm 0,1$	7,8–8,2

Рис. 4. Динамика изменений среднего балла по различным доменам шкалы МИЭФ-15 от визита 1 к визиту 4

Показатели гематокрита, уровня простатического специфического антигена и данные трансректального ультразвукового исследования оставались в пределах нормальных значений в течение 6 мес терапии у всех пациентов, включенных в анализ безопасности.

После окончания данного исследования терапию препаратом Андрогель® продолжил 171 (84,6 %) пациент, прекратили прием 27 (13,4 %) больных, данные 4 (2,0 %) недоступны.

Обсуждение

Анамнез пациентов, включенных в исследование, соответствует ранее полученным данным по распространенности дефицита тестостерона среди мужчин с артериальной гипертензией, избыточной массой тела (ИМТ) и увеличенной окружностью талии. Так, частота дефицита тестостерона у пациентов с метаболическим синдромом может превышать 50 % среди взрослого населения [23]. Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, оно в большей степени отражает реальную практику диагностики и ведения пациентов с андрогенодефицитом. Так, среди врачей даже в рамках одного города отмечена некоторая гетерогенность в клинических подходах к диагностике и ведению пациентов. Например, базовые уровни тестостерона перед началом терапии были оценены только у 75,7 % больных, в то же время в ходе лечения мониторинг уровня тестостерона достигал 92,6 %. Определение лютеинизирующего гормона и пролактина на визите 1 проводили у 35,6 и 24,3 % пациентов соответственно. Окружность талии, как наиболее индикаторный показатель избыточной массы тела, измеряли на скрининговом визите только у 76,2 % мужчин.

Ответ на терапию тестостероном независимо от используемой дозировки был получен у 98 % включенных в исследование пациентов, имевших хотя бы 1 зафиксированное повышение уровня тестостерона до

нормальных значений (выше 12,1 нмоль/л) после начала терапии 1 % трансдермальным гелем тестостерона.

Основной целью данного исследования была оценка с помощью опросника AMS качества жизни мужчин с дефицитом тестостерона на фоне терапии препаратом Андрогель®. Значительное снижение общего балла по шкале AMS через 6 мес лечения свидетельствует о необходимости коррекции дефицита тестостерона для нивелирования симптомов гипогонадизма и улучшения качества жизни мужчин. Полученные результаты согласуются с данными более ранних исследований 1 % трансдермального геля тестостерона [24]. Так, на фоне терапии тестостероном было отмечено почти 40 % улучшение показателей по опроснику AMS, в то время как на основании ранее проведенных исследований было сделано заключение, что улучшение общего балла опросника AMS минимум на 22 % следует считать клинически значимым [25].

В данном исследовании статистически значимые изменения сексуальной функции по опроснику МИЭФ-15 были зафиксированы уже после 1 мес терапии. Положительная динамика отмечена по всем доменам опросника, однако эти данные несколько отличны от предыдущих исследований. Так, в нашем исследовании значительные изменения были зарегистрированы, прежде всего, по доменам «Общая удовлетворенность» (+187 %), «Удовлетворенность половым актом» (+167 %) и «Половое влечение» (+159 %), в то время как в более ранних работах демонстрировались улучшения по домену «Эректильная функция» — более чем на 200 % [16, 26–28]. По нашему мнению, это связано с тем, что в предыдущих исследованиях пациенты использовали параллельно с терапией тестостероном ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), что не было зафиксировано в данной наблюдательной программе. Это обстоятельство еще раз подтверждает гипотезу о том, что совместное использование терапии препаратами тестостерона

в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 дает существенные преимущества в лечении эректильной дисфункции по сравнению с монотерапией [29].

Улучшение такого показателя, как ИМТ, и уменьшение окружности талии на фоне применения терапии трансдермальными препаратами тестостерона было также продемонстрировано в предыдущих исследованиях [17, 28, 30]. В настоящей работе статистически значимые, хотя и незначительные изменения показателей ИМТ и окружности талии наблюдались после 6 мес терапии 1 % трансдермальным гелем тестостерона. Нами было отмечено, что эффект плацебо менее выражен при использовании инструментальных методов исследования, чем психометрических (опросники AMS и МИЭФ-15). В данной когорте пациентов среднее значение ИМТ составило 29,1 кг/м², а окружность талии — 105 см, что свидетельствует об избыточной массе тела. Данное обстоятельство еще раз подтверждает предположение о том, что в проблеме дефицита тестостерона в популяции в целом избыточная масса тела имеет большее значение, нежели его снижение с возрастом [31–33].

Профиль безопасности 1 % трансдермального геля тестостерона в данном исследовании полностью соответствовал существующим на сегодняшний день данным [16, 34, 35]. Ни один пациент не прекратил участие в исследовании по причине возникновения нежелательных явлений. Каких-либо реакций, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было. Случаев возникновения серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не было.

Ограничения исследования

Поскольку данное исследование является наблюдательным, то в нем не предусмотрена контрольная группа пациентов, которые бы не принимали 1 % гель тестостерона. В работе регистрировались только показатели для оценки первичных и вторичных конечных точек — AMS, МИЭФ-15, ИМТ и окружность талии. Лабораторные показатели зачастую отсутствовали. Поэтому

в ряде случаев некоторые данные оценить было невозможно. Различные подходы к диагностике и мониторингу пациентов разными врачами также являются ограничением данного исследования. Несмотря на то что лабораторные значения уровня общего тестостерона приводились к единому измерению, разные методы анализа и различные референсные значения локальных лабораторий не позволяют однозначно судить об уровнях тестостерона в когорте в целом в рамках протокола. То же самое относится и к мониторируемым параметрам безопасности, таким как уровень простатического специфического антигена, гематокрит или гемоглобин. Дополнительным лимитирующим фактором данного исследования является отсутствие механизма оценки приверженности пациентов лечению. Тем не менее, несмотря на все выше перечисленные ограничения, полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных наблюдательных, а также плацебоконтролируемых исследований.

Выводы

Данная работа является первым широкомасштабным исследованием применения 1 % трансдермального геля тестостерона в условиях рутинной практики в г. Москве. После 6 мес терапии у подавляющего числа пациентов достигнуты целевые уровни тестостерона в сыворотке крови. Клинически значимое и статистически достоверное улучшение симптомов гипогонадизма — качество жизни, сексуальная функция, нормализация массы тела — было выявлено после 6 мес терапии тестостероном в виде 1 % трансдермального геля. В ходе программы был продемонстрирован хороший профиль безопасности и переносимости препарата Андрогель®.

Авторы выражают благодарность Н. В. Павленко, К. В. Иванову, С. М. Летагину, А. М. Смерницкому, М. А. Щербакову, Д. Ю. Стерхову, А. А. Цыбулину, Н. Ю. Елизарову, Е. В. Соловьевой за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M. et al. Mayo Clin Proc 2016;91(7):881–96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007.
- Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male 2015, Ahead of Print: Pp. 1–11.
- Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. Aging Male 2011;14(1):10–5. DOI: 10.3109/13685538.2010.511325.
- Traish A.M., Miner M.M., Morgentaler A., Zitzmann M. Testosterone deficiency. Am J Med 2011;124(7):578–87. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.12.027.
- Bhasin S., Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(2):251–70. DOI: 10.1016/j.beem.2010.12.002.
- Giagulli V.A., Triggiani V., Corona G. et al. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. Curr Pharm Des 2011;17(15):1500–11.
- Thwaites J.H. Practical aspects of drug treatment in elderly patients with mobility problems. Drugs Aging 1999;14(2):105–14.
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2536–59. DOI: 10.1210/jc.2009-2354.

9. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27(2):135–7.
10. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8(6):440–56.
11. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of longacting 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;15(2):96–102. DOI: 10.3109/13685538.2011.631230.
12. Ho C.C., Tong S.F., Low W.Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012;110:260–5.
13. Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: real-world data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 2011;8:3204–13.
14. Miner M.M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. 12-Month observation of testosterone replacement effectiveness in a general population of men. *Postgrad Med* 2013;125:8–18.
15. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P. et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966–72.
16. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085–98.
17. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A., et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–53.
18. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050–8.
19. Wang C., Alexander G., Berman N. et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3578–83.
20. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
21. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226–44.
22. URL: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism>.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. Проблемы Эндокринологии. 2015;61(5):60–71. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Recommendations on the diagnostics and treatment of hypogonadism (testosterone deficiency) at men. Project. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology. 2015;61(5):60–71. (In Russ.)].
24. Pexman-Fieth C., Behre H.M., Morales A. et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1 % gel. *Aging Male* 2014;17(1):1–11.
25. Heinemann L.A., Moore C., Dinger J.C., Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:23–9.
26. Chiang H.S., Hwang T.I., Hsui Y.S. et al. Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007;19:411–7.
27. McNicholas T.A., Dean J.D., Mulder H. et al. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003;91:69–74.
28. Steidle C., Schwartz S., Jacoby K. et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2673–81.
29. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658–63.
30. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639–50.
31. Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445–55.
32. Gates M.A., Mekary R.A., Chiu G.R. et al. Sex steroid hormone levels and body composition in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2442–50.
33. Saboor Aftab S.A., Kumar S., Barber T.M. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:330–47.
34. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4500–10.
35. Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:964–9.