

# Новые подходы к патогенетическому лечению коморбидного пациента с хронической обструктивной болезнью легких и андрогенным дефицитом

Х. А. Шахманаев

Карабудахкентская центральная районная больница, с. Карабудахкент (Республика Дагестан)

В статье представлены собственные результаты обследования и лечения мужчин с ХОБЛ и андрогенным дефицитом в возрасте 27–76 лет: первая группа (n = 67) — с ожирением, вторая группа (n = 69) — с низкой массой тела. Дополнительно к базовой терапии им назначали депо-препарат тестостерона ундеканат. Длительность лечения составила 42 недели.

Результаты исследования показали, что на фоне комбинированной терапии у мужчин с ХОБЛ и андрогенным дефицитом, помимо исчезновения клинико-лабораторных симптомов дефицита тестостерона, независимо от исходной массы тела нормализовался ИМТ, статистически значимо улучшились показатели ФВД, мышечной силы и половой функции, снизилась степень выраженности остеопороза/остеопении и депрессивных расстройств. В обеих группах уровни простатспецифического антигена и гематокрита на протяжении всего курса лечения статистически значимо не изменялись и находились в пределах допустимых референсных значений, а по его окончании отмечалась выраженная стабилизация клинического течения ХОБЛ и изучаемой коморбидной патологии. Это привело к снижению суточной потребности в бронхолитиках и ингаляторных стероидах, причем более существенному у больных с ожирением. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дополнительное назначение к базовой терапии депо-препарата тестостерона ундеканата мужчинам с ХОБЛ и андрогенным дефицитом имеет высокую безопасность и эффективность и существенно оптимизирует фармакотерапию как ХОБЛ, так и коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, андрогенный дефицит, андрогенозаместительная терапия.

**Р**аспространенность ХОБЛ среди мужчин по сравнению с женской популяцией — 9,3 : 7,3 на 1000 населения.

Ее доля в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью составляет 5,3% у мужчин и 1,4% у женщин, что позволяет характеризовать ХОБЛ как гендерно-специфическое заболевание, связанное с ключевыми механизмами, определяющими половые различия, а именно с видом и уровнем полового гормона. При этом системная гипоксемическая гипоксия способна приводить к анатомо-функциональным нарушениям практически во всех органах и системах, что свидетельствует о коморбидности у таких пациентов.

Тестикулярная функция у мужчин очень чувствительна к любой гипоксии, поэтому вполне логично предположить, что одной из клинических «масок» ХОБЛ у мужчин может быть нарушение синтеза и секреции тестикулярного тестостерона. При этом клиническая манифестация андрогенного дефицита, вероятно, с одной стороны, отражает течение ХОБЛ и представляет собой определенный патогенетический порочный круг, а с другой — является проявлением гипогонадизма, ассоциированного с бесконтрольным назначением ГКС, которые приходится принимать большинству пациентов с тяжелым течением ХОБЛ или при его обострении. Более того, по данным А. Kaminschke и соавт. (1998), у всех пациентов, постоянно получающих системные ГКС, происходит значимое снижение уровня тестостерона, тогда как у больных ХОБЛ, не получающих такую терапию, оно наблюдается только в половине случаев.

Формирование медикаментозно-индуцированного гипогонадизма у мужчин способствует более быстрому и выраженному прогрессированию как ХОБЛ, так и практически всей сопутствующей коморбидной патологии. В связи с этим небезынтересной представляется роль заместительной гормональной терапии андрогенами у таких пациентов.

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность дополнительного назначения к базовой терапии тестостерона ундеканата мужчинам с ХОБЛ и андрогенным дефицитом.

## Материалы и методы

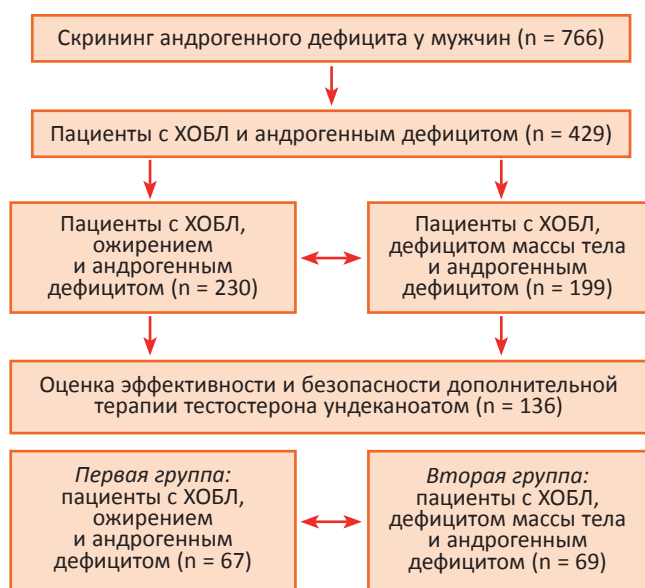
Были обследованы 776 мужчин в возрасте от 27 до 76 лет (средний возраст —  $52,8 \pm 2,1$  года), поступивших в терапевтические отделения нескольких стационаров с ранее установленным диагнозом ХОБЛ (согласно критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006, 2008). Длительность заболевания составляла от 2 до 15 лет (в среднем  $7,6 \pm 3,2$  года). Дальнейший отбор больных представлен на *рисунке 1*.

Скрининг на клинические симптомы андрогенного дефицита проводили по стандартной международной анкете «Опросник симптомов старения мужчины» (Aging Male Screening).

Определяли уровни общего тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и глобулина, связывающего половые стероиды, с использованием общепринятых радиоиммунных методов.

*Шахманаев Хабибулла Абдулмуслимович* — главный врач ГБУ РД «Карабудахкентская ЦРБ» (Карабудахкентский р-н, с. Карабудахкент, Республика Дагестан).

Рис. 1. Отбор больных в ходе исследования (n = 776)



Для коррекции андрогенного дефицита назначали тестостерона ундеканоеат — препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества. Интервал между первой и второй инъекциями составлял 6 недель, между последующими — 12 недель, всего было сделано четыре инъекции. Однократно вводимая доза — 1000 мг.

Для оценки эффективности лечения использовали стандартные методы исследования ФВД, изучали динамику содержания половых гормонов, выраженность остеопороза/остеопении, состояние мышечной системы (наличие и выраженность саркопении), наличие некоторых компонентов метаболического синдрома (ожирения), а также психологическое состояние и половую (эректильную) функцию пациентов.

Простатическую безопасность терапии тестостерона ундеканоеатом оценивали по динамике сывороточного уровня простатспецифического антигена (ПСА) в ходе лечения (норма у здорового мужчины — не более 4 нг/мл).

Статистическую обработку результатов осуществляли в программах Microsoft Excel и Statistica (version 6.0). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне дополнительного назначения к базовой андрогенотерапии в первой группе (пациенты с ХОБЛ, андрогенным дефицитом и ожирением) статистически значимо снизилась степень остеопороза, уровень депрессивных расстройств, ИМТ (для всех показателей  $p < 0,005$ ). Эти позитивные метаболические процессы происходили на фоне полной нормализации показателей андрогенного статуса (табл. 1).

Снижение массы тела у пациентов первой группы объясняется гиперинсулинемией, уменьшением продукции кортизола на фоне стабилизации психоэмоционального статуса, нормализацией липидного обмена в печени, снижением продукции лептина.

Кроме того, у больных первой группы статистически значимо увеличилась мышечная сила ( $p < 0,05$ ); улучшились показатели ФВД: возросли ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (для обоих показателей  $p < 0,005$ ), а также пиковая объемная скорость выдоха ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Улучшение ФВД способствовало повышению толерантности к физической нагрузке на фоне снижения массы тела, увеличения общей мышечной массы и силы, а также роста физической активности пациентов.

Уровень гематокрита у участников первой группы статистически значимо не изменился по сравнению с исходным, что свидетельствует о безопасности применения тестостерона ундеканоеата у данной группы пациентов. Средний прирост содержания общего ПСА в крови за 42 недели

Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов лечения тестостерона ундеканоеатом пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне базовой терапии в зависимости от метаболических особенностей (n = 136)

Параметры	Первая группа (n = 67)	P	Вторая группа (n = 69)	P
ОФВ <sub>1</sub> , % к должному	69,3 ± 2,4	< 0,005	70,3 ± 3,2	< 0,005
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	64,5 ± 1,9	< 0,005	72,4 ± 1,7	< 0,005
Пиковая объемная скорость выдоха, мл/с	54,0 ± 2,7	< 0,001	55,2 ± 1,7	< 0,001
Гематокрит, Ед	0,52 ± 0,02	> 0,05	0,51 ± 0,03	> 0,05
Уровень депрессии, баллы по шкале Бека	12,7 ± 1,5	< 0,005	20,7 ± 2,4	< 0,005
T-критерий, стандартные отклонения	-2,7 ± 0,4	< 0,005	-1,9 ± 0,2	< 0,005
Мышечная сила, баллы	4,7 ± 0,1	< 0,05	4,5 ± 0,8	< 0,005
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 ± 2,1	< 0,005	24,7 ± 0,2	< 0,005
Баллы по шкале Aging Male Screening	23,5 ± 2,4	< 0,005	12,8 ± 3,1	< 0,005
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	14,8 ± 1,2	< 0,001	16,4 ± 0,7	< 0,001
Уровень свободного тестостерона, пкмоль/л	276,8 ± 6,3	< 0,001	289,3 ± 9,1	< 0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Рис. 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ожирением и андрогенным дефицитом на фоне лечения тестостерона ундеcanoатом (n = 67).

\* P < 0,005.

\*\* P < 0,001

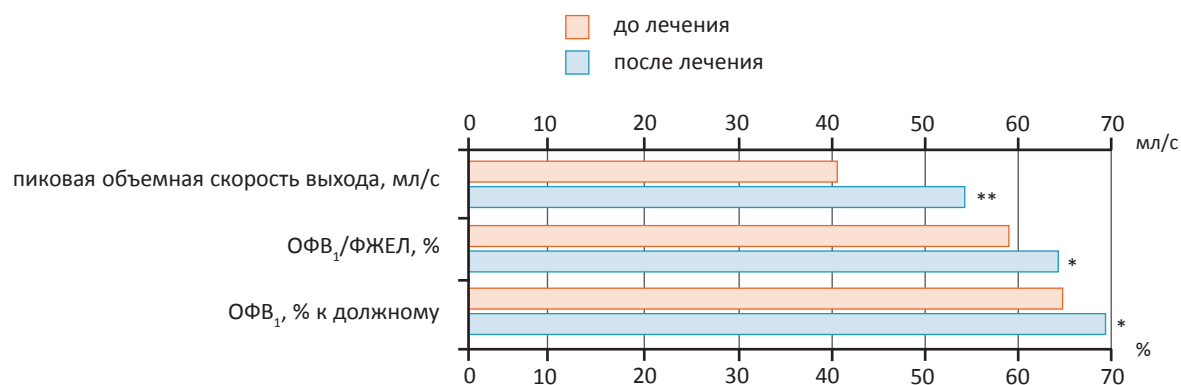


Рис. 3. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, низкой массой тела и андрогенным дефицитом на фоне лечения тестостерона ундеcanoатом (n = 69).

\* P < 0,005.

\*\* P < 0,001

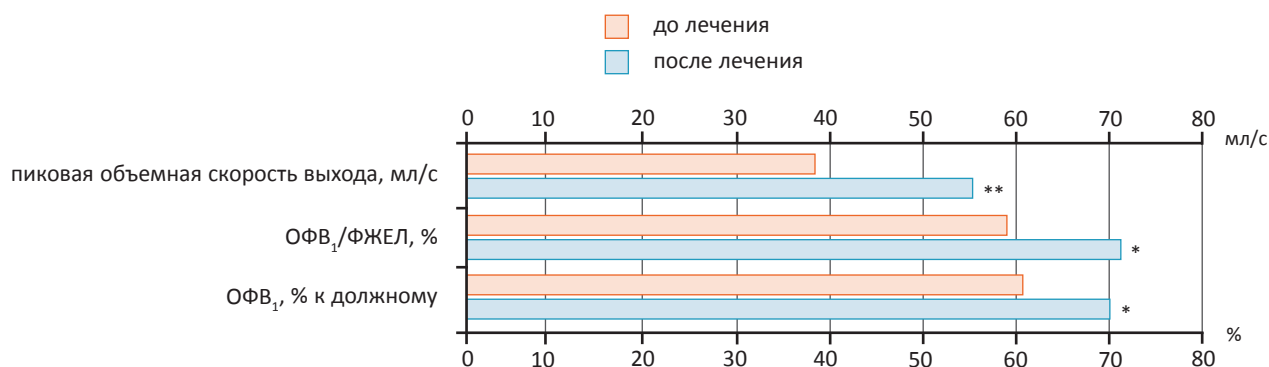


Таблица 2. Изменения клинической симптоматики хронической обструктивной болезни легких и коморбидной патологии через год андрогенозаместительной терапии

Параметр	Первая группа (n = 67)		Вторая группа (n = 69)	
	абс.	%	абс.	%
Уменьшение суточной потребности в бронхолитиках на 25%	62	93	65	94
Уменьшение потребности в ингаляторных стероидах на 25%	35	52	27	39
Повышение толерантности к физической нагрузке	67	100	69	100
Стабилизация течения основного заболевания (количество обращений к врачу)	65	97	53	77
Увеличение мышечной силы	67	100	52	75*

\* P < 0,05.

лечения составил 0,3 нг/мл, а его среднее значение не превысило 4 нг/мл, что отражает высокую простатическую безопасность терапии тестостероном.

У пациентов с ХОБЛ, андрогенным дефицитом и низкой массой тела (вторая группа) также статистически значимо улучшились показатели ФВД, что проявлялось в увеличении ОФV<sub>1</sub>, улучшении отношения ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (для обоих показателей p < 0,005) и увеличении пиковой объемной скорости выдоха (p < 0,001) (рис. 3).

Во второй группе статистически значимо снизились степень остеопороза, уровень депрессивных расстройств, увеличился ИМТ (во всех случаях p < 0,005), нормализовались показатели андрогенного статуса. Статистически

значимо (p < 0,005) и более выражено, чем в первой группе, увеличилась мышечная сила. Это объясняется тем, что андрогены стимулируют миогенез и увеличивают мышечную массу. Уровень гематокрита у пациентов данной группы статистически значимо не изменился.

Прирост уровня общего ПСА в крови за весь период терапии составил 0,35 нг/мл, а его среднее значение не превысило 4 нг/мл, что свидетельствует о высокой простатической безопасности лечения тестостероном.

В течение всего периода андрогенозаместительной терапии в обеих группах отмечали выраженную стабилизацию клинического течения как основного заболевания (ХОБЛ), так и изучаемой коморбидной патологии (табл. 2).

У пациентов с ХОБЛ, дополнительно получавших терапию тестостерона ундеканоатом, через 42 недели после начала лечения снизилась суточная потребность в бронхолитиках и ингаляторных стероидах, причем более существенно у больных на фоне ожирения. У пациентов первой группы терапия также была более эффективной в отношении увеличения мышечной массы и общей стабилизации течения ХОБЛ.

### Рекомендуемая литература

1. Аринина Е. Н., Колосова Е. С., Моргунов Л. Ю. Кардиоваскулярная патология и дефицит андрогенов // *Терапевт.* 2006. № 4. С. 53–60.
2. Вёрткин А. Л., Калинин С. Ю., Полупанова Ю. С., Рамазанова Ю. И. и др. Оценка безопасности терапии андрогенами // *Доктор.Ру.* 2007. № 6. С. 39–44.
3. Вёрткин А. Л., Моргунов Л. Ю., Шахманов Х. А. Гипогонадизм и хроническая обструктивная болезнь легких // *Урология.* 2013. № 5. С. 116–122.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. М., 2007. 101 с.
5. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические «маски» (лекция). Ч. 2. Рациональная клинико-лабораторная диагностика андрогенного дефицита у мужчин // *Мед. алфавит. Больница.* 2012. Т. 2. № 12. С. 42–50.
6. Adler R. A. Osteoporosis in men: insights for the clinician // *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2011. Vol. 3. N 4. P. 191–200.
7. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Wittert G. et al. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2013. Vol. 3. N 8. Pii: e003127.
8. Bhasin S., Storer T. W. Anabolic applications of androgens for functional limitations associated with aging and chronic illness // *Front. Horm. Res.* 2009. Vol. 37. P. 163–182.
9. Cesari M., Pedone C., Chirico D., Cortese L. et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Age Ageing.* 2012. Vol. 41. N 2. P. 237–241.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой безопасности и эффективности дополнительного назначения к базовой терапии депо-препарата тестостерона ундеканоата мужчинам с ХОБЛ и андрогенным дефицитом. Этот препарат существенно оптимизирует фармакотерапию и ХОБЛ, и коморбидной патологии.

10. Chavoshan B., Fournier M., Lewis M. I., Porszasz J. et al. Testosterone and resistance training effects on muscle nitric oxide synthase isoforms in COPD men // *Respir. Med.* 2012. Vol. 106. N 2. P. 269–275.
11. Ciric Z., Stankovic I., Pejic T., Ristic L. et al. Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Med. Arh.* 2012. Vol. 66. N 6. P. 385–387.
12. Coats A. J. Research on cachexia, sarcopenia and skeletal muscle in cardiology // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012. Vol. 3. N 4. P. 219–223.
13. Collins E. G., Halabi S., Langston M., Schnell T. et al. Sexual dysfunction in men with COPD: impact on quality of life and survival // *Lung.* 2012. Vol. 190. N 5. P. 545–546.
14. Decramer M., Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. N 1. P. 73–83.
15. Garcia-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V., Garcia-Sagredo P. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // *BMC Fam. Pract.* 2013. Vol. 14. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-14-11.pdf> (дата обращения — 14.01.2015).
16. Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17. N 5. P. 913–916.
17. Romme E. A., Smeenk F. W., Rutten E. P., Wouters E. F. M. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev. Respir. Med.* 2013. Vol. 7. N 4. P. 397–410.
18. Samaras N., Samaras D., Lang P. O., Bridevaux P. O. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: risk and benefit of testosterone therapy // *Rev. Med. Suisse.* 2012. Vol. 8. N 363. P. 2224–2227.
19. Seisen T., Rouprêt M., Gallais J. L. Relevant clinical and biological criteria for the diagnosis of androgen deficiency in the aging male (ADAM) // *Prog. Urol.* 2012. Vol. 22. Suppl. 1. P. S21–26. ■

### Анонс

Сегодня врачу при поликлиническом приеме приходится ставить диагноз и назначать лечение в условиях дефицита времени и обширного документооборота. Серия книг «Амбулаторный прием» призвана помочь врачу разобраться в самых распространенных симптомах и дать конкретные рекомендации по ведению больных с наиболее часто встречающимися проблемами.

