

Д.Ю. Пушкарь, Р.В. Роживанов, А.М. Мкртумян, А.Л. Верткин,
Н.Д. Ахвледиани, М.Б. Анциферов

ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Методические рекомендации № 59



100 лет

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист-уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь



« 04 » сентября 2019 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы / 13



« 16 » 09 2019 года

Тестостеронзаместительная терапия. Междисциплинарный подход.
Методические рекомендации / 59

УДК 616.65:615.357.631

ББК 56.9

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы Пушкарь Дмитрий Юрьевич; доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Роживанов Роман Викторович; доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Мкртумян Ашот Мусаелович; доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Верткин Аркадий Львович; доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Ахвледiani Ника Джумберович; доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы Анциферов Михаил Борисович.

Рецензенты: Котов С.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, руководитель университетской клиники урологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

В данных методических рекомендациях подробно изложены методы диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин.

Методические рекомендации предназначены для врачей-урологов, аспирантов и ординаторов, обучающихся по специальности «урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

© Коллектив составителей, 2019

© ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2019

ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Учебно-методические рекомендации № 59

Москва 2019

Содержание

| | |
|---|----|
| Список сокращений | 5 |
| Определение и распространенность гипогонадизма | 6 |
| Краткие данные о метаболизме и эффектах тестостерона | 7 |
| Классификация гипогонадизма | 9 |
| Диагностика гипогонадизма | 11 |
| Лечение гипогонадизма | 16 |
| Лекарственные формы тестостерона, доступные в Российской Федерации | 19 |
| Лечение гипогонадизма при наличии репродуктивных планов | 22 |
| Безопасность лечения препаратами тестостерона | 23 |
| Рекомендации по динамическому контролю эффективности и безопасности лечения препаратами тестостерона | 26 |
| Литература | 27 |

Список сокращений

- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
- ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5
- ПЖ – предстательная железа
- РПЖ – рак предстательной железы
- СНМП – симптомы со стороны нижних мочевых путей
- ТЗТ – тестостеронзаместительная терапия
- ЭД – эректильная дисфункция
- AUA – American Urologist Association (Американская урологическая ассоциация)
- EAA – European Academy of Andrology (Европейская академия андрологии)
- EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)
- IPSS – International Prostate Symptom Score (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы)
- ISSAM – International Society for the Study of the Aging Male (Международное общество по изучению старения мужчин)

Определение и распространенность гипогонадизма

Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз.

Встречаемость данного состояния зависит от возраста и сопутствующих патологических состояний. Начиная с 30-летнего возраста у мужчин отмечается ежегодное снижение уровня циркулирующего тестостерона на 0,4–2,0 %. У мужчин среднего возраста без сопутствующих заболеваний распространенность гипогонадизма составляет около 6 %.

При наличии сопутствующих патологических состояний частота гипогонадизма у мужчин многократно возрастает. Так, распространенность гипогонадизма при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50 %, при эректильной дисфункции – 30–35 %, при хроническом длительно текущем бактериальном простатите – 58,9%.

Краткие данные о метаболизме и эффектах тестостерона

Секреция тестостерона происходит в яичках, 10–20 % интерстициальной части которых составляют клетки Лейдига, путем последовательных ферментативных реакций синтезирующие этот важный мужской половой гормон. Тестикулы взрослого мужчины продуцируют от 5 до 12 мг/сут тестостерона. Надпочечниковые андрогены в периферических тканях способны превращаться в тестостерон, но их вклад в общий андрогеновый пул взрослого мужчины незначителен – всего 3–5 %.

Передняя доля гипофиза контролирует импульсную секрецию гонадотропинов. Лютеинизирующий гормон регулирует продукцию и секрецию тестостерона в клетках Лейдига, а фолликулостимулирующий гормон индуцирует процессы сперматогенеза.

Поскольку выработка лютеинизирующего гормона носит импульсный характер с пиком в утренние часы, изменению концентрации тестостерона также свойственен циркадный ритм с повышением утром (7.00–11.00 ч) и снижением в вечерние часы (20.00–22.00).

На долю биологически доступного (или биологически активного) тестостерона приходится около 43 % данного гормона (1–3 % составляет свободный тестостерон, 40 % – тестостерон, связанный с альбумином).

Основная доля главного андрогена (около 57 %), поступающего в кровь, связывается со специфическим транспортным белком – глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Андрогены, глюкокортикоиды, состояния, связанные с потерей белка, гипотиреоз и ожирение способствуют понижению концентрации данного протеина в плазме крови, а эстрогены, гипертиреоз и цирроз печени – повышению. Известно, что, начиная с 35 лет, плазменная концентрация ГСПГ увеличивается и продолжает расти до конца жизни. При этом после 70 лет уровень общего тестостерона стабилизируется, но в связи с повышением уровня ГСПГ отмечается прогрессивное снижение уровня свободного тестостерона.

Если концентрация ГСПГ уменьшается, соотношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу увеличивается; при этом имеет место абсолютное повышение концентраций обоих гормонов. Если концентрация данного глобулина увеличивается, указанное соотношение уменьшается. Таким образом, результатом увеличения содержания ГСПГ является усиление эффектов эстрогенов.

Продолжительность циркуляции половых гормонов в крови невелика и носит двухфазный характер. Период их полувыведения на 1-м этапе составляет 5–20 мин,

а затем увеличивается до 2,5–3,0 ч. Концентрация половых гормонов в крови значительно снижается за счет поглощения тканями, где происходит их интенсивный метаболизм. Большая их доля диффундирует из крови в жировую ткань, которая служит своего рода депо для половых гормонов.

Метаболическим превращениям подвергается как свободный, так и связанный с альбумином (но не с ГСПП) тестостерон. Около 50 % продуцируемого главного мужского гормона выводятся из организма с мочой в виде метаболитов.

Метаболизм тестостерона во многом зависит от функции печени, поскольку основные метаболические превращения происходят в гепатоцитах. При нарушении функции печени андрогенные препараты, производные тестостерона, не подвергаются полному превращению в неактивные соединения, а преобразуются в эстрогены. Поскольку эндогенный тестостерон также подвергается превращению в эстрогены, при любых состояниях, сопровождающихся функциональной печеночной недостаточностью, возможно развитие гинекомастии.

В большинстве андрогенчувствительных тканей тестостерон под действием 5 α -редуктазы превращается в восстановленную форму – дигидротестостерон, который является наиболее активным андрогеном и обеспечивает биологическую активность тестостерона. Также за счет ферментов ароматаз тестостерон может трансформироваться в эстрогены (в жировой ткани, в печени и т.д.).

Можно выделить следующие основные эффекты тестостерона:

- 1) андрогенные: рост и развитие половых органов, проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице, туловище, конечностях, а также образование залысин и лысины), либидо, эректильная функция;
- 2) анаболические: поддержание мышечной массы, стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах, поддержание плотности костной ткани;
- 3) антигонадотропный: подавление секреции гонадотропинов;
- 4) репродуктивный: поддержание сперматогенеза;
- 5) психофизиологический: либидо, стереотип «мужского» полового поведения (агрессивное, воинственное поведение), настроение, психостимулирующий эффект;
- 6) гемопоэтический: стимуляция выработки эритропоэтина в почках, стимуляция эритропоэза в красном костном мозге.

Классификация гипогонадизма

Виды дефицита тестостерона дифференцируются в зависимости от уровня нарушения синтеза данного андрогена или его регуляции в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

1. При непосредственном поражении яичек принято говорить о первичной форме гипогонадизма, которую считают самой часто встречаемой. Примечательно, что у пациентов с таким нарушением почти в 1/3 случаев наблюдается бесплодие. Типичным для первичного гипогонадизма является гипергонадотропное состояние, которое проявляется повышенными уровнями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Две наиболее частые причины данной формы дефицита тестостерона представлены синдромом Клайнфельтера (кариотип 47 ХХУ) и герминативными новообразованиями яичек. Последние повышают риск гипогонадизма почти у 25 % пациентов, подвергавшихся тому или иному виду лечения тестикулярных онкологических поражений.

Возможны и другие причины первичного гипогонадизма:

- неопущение (эктопия) яичек;
- орхит;
- приобретенная анорхия;
- вторичная тестикулярная дисфункция;
- идиопатическая тестикулярная атрофия/дисгенезия яичек;
- врожденная анорхия;
- псевдогермафродитизм;
- дисгенезия гонад;
- мужской синдром 46 ХХ;
- синдром Нунан;
- инактивация мутаций рецептора лютеинизирующего гормона, гипоплазия клеток Лейдига.

2. При нарушении регуляции выработки тестостерона на гипоталамо-гипофизарном уровне констатируют вторичный гипогонадизм. Нередко он сочетается с мужским бесплодием, отличительная особенность которого состоит в том, что оно обратимо в случае коррекции причин дефицита тестостерона. Наиболее часто вторичный гипогонадизм ассоциирован с гиперпролактинемией (при пролактиноме, медикаментозной форме патологии, гипотиреозе и хронической болезни почек), изолированным гипогонадизмом и синдромом Кальмана, проявляющимся врожденным

отсутствием обоняния на фоне гипогонадотропного состояния. Также причинами вторичного гипогонадизма могут быть:

- вторичная недостаточность гонадотропин-рилизинг-гормона;
- гипопитуитаризм;
- гемохроматоз, талассемия;
- синдром Прадера–Вилли;
- врожденная надпочечниковая гипоплазия с гипогонадотропным гипогонадизмом;
- синдром Паскуалини (синдром фертильного евнуха).

3. Гипогонадизм, ассоциированный со смешанным нарушением на уровне тестикул и гипоталамо-гипофизарного звена регуляции выработки тестостерона, именуют возрастным.

4. Гипогонадизм, ассоциированный с резистентностью к андрогенам, возникает на уровне органов-мишеней для мужских половых гормонов. Такая форма гипогонадизма может встречаться на фоне полной или частичной резистентности к андрогенам, синдрома Рейфенштейна, бульбоспинальной мышечной атрофии (болезни Кеннеди) или дефицита 5α -редуктазы.

5. Гипогонадизм, обусловленный нарушением отрицательной обратной связи гонады–гипофиз–гипоталамус. Такая форма гипогонадизма характерна для мужчин с ожирением и метаболическим синдромом.

Диагностика гипогонадизма

В настоящее время существует несколько различных позиций в отношении диагностики дефицита тестостерона. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM) гипогонадизм констатируют при сочетании симптомов недостаточности тестостерона и лабораторно диагностированного снижения его уровня.

Клинические проявления гипогонадного состояния подразделяют на несексуальные и сексуальные (табл. 1).

Таблица 1. Симптомы, ассоциированные с гипогонадизмом

| Физические симптомы гипогонадизма | Когнитивные симптомы гипогонадизма | Сексуальные симптомы гипогонадизма |
|--|--|---|
| Анемия, слабость, пониженная выносливость, пониженная производительность труда, пониженная физическая работоспособность, выпадение волос на теле, усталость, снижение темпов роста бороды, уменьшение мышечной массы, ожирение | Когнитивная дисфункция, пониженная мотивация, плохая концентрация внимания, плохая память, раздражительность | Снижение полового влечения (либидо), эректильная дисфункция (ЭД), снижение частоты утренних эрекций |

Принципиально важной для определения тактики лечения является дифференциация врожденных и приобретенных форм гипогонадизма, требующих либо пожизненной ТЗТ, либо временной гормональной терапии. Потенциально обратимые формы дефицита тестостерона чаще всего обнаруживаются в сосуществовании с нарушениями обмена веществ, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника) и анемия, а также с психологическими проблемами, такими как депрессия.

Скрининговое тестирование с применением специализированных опросников показало себя не слишком эффективным ввиду их достаточной чувствительности, но низкой специфичности. Так, чувствительность опросника по дефициту андрогенов и старению мужчин (ADAM), шкалы симптомов старения мужчины (AMS) и анкеты

Массачусетского исследования старения мужчин (MMAS) у пациентов с биохимическим дефицитом тестостерона составила 97, 83 и 60 % соответственно, а специфичность – лишь 30, 39 и 59 %. Вместе с тем подобная эффективность все же позволяет использовать их опционально для оценки выраженности симптомов гипогонадизма до начала терапии и динамики клинических проявлений на фоне лечения.

Согласно рекомендациям ISSAM непосредственное исследование пациентов должно включать оценку степени и характера оволосения тела мужчины, наличия черного акантоза кожи, связанного с резистентностью к инсулину, присутствия и степени увеличения молочной железы, оценку размеров и консистенции яичек, отклонений в складчатости и пигментации мошонки и ее размеров, оценку внешнего вида полового члена и наличия пальпируемых подкожных бляшек. Предстательную железу (ПЖ) рекомендовано исследовать у пожилых пациентов при пальцевом ректальном осмотре с оценкой ее размеров, консистенции, симметрии и наличия узлов или уплотнений. Следует понимать, что ПЖ может быть увеличена у мужчин старших возрастных групп, несмотря на низкий уровень тестостерона в плазме крови. Масса тела, рост, индекс массы тела и окружность талии также должны быть измерены, поскольку признаки, потенциально указывающие на дефицит тестостерона у мужчин, включают уменьшение роста, мышечной массы и силы, а также увеличение объема жировой ткани, что проявляется увеличением индекса массы тела и висцеральным ожирением.

Пациентам с подозрением на гипогонадное состояние показано лабораторное исследование крови на определение общего и свободного тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии. Следует учитывать, что уровень тестостерона в сыворотке крови может временно снижаться из-за острых заболеваний, и в случае наличия таковых необходимо повторное измерение плазменной концентрации тестостерона после их разрешения.

В рекомендациях ISSAM за нижнюю границу плазменной концентрации общего тестостерона принято значение 12,1 нмоль/л, однако указывается на то, что из-за индивидуальных различий в чувствительности тканей к данному гормону у некоторых мужчин могут проявляться симптомы гипогонадизма при концентрации общего тестостерона выше этого порога. И в этих редких случаях отмечается эффективность ТЗТ. Решение о проведении ТЗТ должно быть однозначно принято при уровне общего тестостерона <12 нмоль/л в сочетании с симптомами гипогонадизма.

Нормальный уровень свободного тестостерона в рекомендациях ISSAM не указывается. Вместе с тем в ряде руководств данной ассоциации в качестве возможного нижнего предела называется значение 225 пмоль/л (или 65 пг/мл), которое опять же рекомендовано считать значимым только при наличии упомянутых выше симптомов гипогонадизма.

Забор образцов крови для определения уровня общего тестостерона предпочтителен в утренние часы, с 7:00 до 11:00. Определение свободного и биодоступного

тестостерона рекомендовано в тех случаях, когда наблюдается несоответствие между концентрацией общего тестостерона и клинической картиной. Для расчета указанных показателей необходимо измерение плазменной концентрации ГСПГ.

Согласно актуальным рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) наиболее распространенными симптомами гипогонадизма являются снижение сексуального влечения и сексуальной активности, ЭД, физическая слабость и нестабильность настроения. Подчеркивается, что симптомы дефицита тестостерона варьируют в зависимости от возраста начала, продолжительности и выраженности недостаточности основного андрогена.

В качестве нижних пороговых значений уровней общего и свободного тестостерона EAU предложены значения 12,1 и 243 пмоль/л соответственно. При этом отмечается, что симптомы гипогонадизма возможны и у мужчин с нормальным уровнем тестостерона, и их причины могут быть не связаны с дефицитом андрогенов.

По данным клинических рекомендаций EAU, у мужчин в возрасте 40–79 лет самым сильным предиктором гипогонадизма являются 3 сексуальных симптома (урежение мыслей сексуального характера, ослабление утренней эрекции и ЭД) в сочетании с уровнем общего тестостерона <8 нмоль/л либо при уровне общего тестостерона 8–11 нмоль/л и концентрации свободной его фракции <220 пмоль/л.

Для лабораторной оценки гипогонадизма достаточно 2 утренних (7.00–11.00) образцов крови, взятых натощак. Если разница между результатами этих 2 измерений составляет >20 %, необходимо провести 3-е исследование. При несоответствии между уровнем общего тестостерона и симптомами гипогонадизма следует определить уровень свободной фракции данного андрогена, который рассчитывается с помощью измерения концентрации ГСПГ.

Для дифференциации первичного и вторичного гипогонадизма рекомендовано определять содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в крови утром натощак.

Специалисты EAU не рекомендуют применять специализированные опросники для диагностики гипогонадизма и оценки эффективности его лечения. Вместе с тем измерение индекса массы тела, окружности талии, оценка оволосения на теле, гинекомастии, размеров яичек, осмотр и пальпация полового члена, как и пальцевое ректальное исследование ПЖ, являются обязательными при непосредственном осмотре пациента с подозрением на дефицит тестостерона.

Согласно рекомендациям Европейской академии андрологии (European Academy of Andrology, EAA) ТЗТ рекомендована мужчинам старше 65 лет, у которых имеются симптомы или диагностированы состояния, свидетельствующие о недостаточности тестостерона (такие, как низкое либидо или необъяснимая анемия), в сочетании с перманентным и однозначно низким уровнем указанного гормона. Низкое либидо,

ЭД и менее специфические симптомы (такие, как усталость, раздражительность, подавленное настроение, плохая концентрация внимания, пониженная производительность труда и нарушение сна), по мнению специалистов ЕАА, нередко связаны с низкими концентрациями основного андрогена. В европейском исследовании старения мужчин только сексуальные симптомы (плохая утренняя эрекция, снижение либидо и ЭД) имели синдромальную связь с плазменной концентрацией общего тестостерона <320 нг/дл (11 нмоль/л) и свободной его фракции <64 пг/мл (220 пмоль/л).

Как уже упоминалось выше, концентрации основного мужского гормона свойственны значительные суточные колебания. Так, она может понижаться при приеме пищи или глюкозы. В связи с этим согласно рекомендациям ЕАА измерение содержания общего тестостерона следует проводить в 2 отдельных дня, утром натощак. Для определения концентрации данного гормона рекомендованы высокоточные методы, которые конкретно не обозначаются.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов (American Urologist Association, AUA) низким следует считать уровень общего тестостерона <300 нг/дл. Диагностика лабораторного тестостеронового дефицита должна основываться на результатах не менее чем 2 отдельных измерений концентрации данного гормона в крови, взятой утром натощак. Клинический диагноз гипогонадизма ставится только в том случае, если пациенты имеют низкий уровень тестостерона в сочетании со специфическими симптомами гипогонадизма.

Согласно рекомендациям AUA клиницистам следует проводить гормональное тестирование у пациентов с необъяснимой анемией в анамнезе, потерей плотности костей, сахарным диабетом, после перенесенной химиотерапии, воздействия ионизирующего излучения, при наличии инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, мужского бесплодия, гипофизарной дисфункции и на фоне длительного применением кортикостероидов даже при отсутствии симптомов, связанных с дефицитом тестостерона. Использование опросников при подозрении на гипогонадизм AUA не рекомендуется.

Согласно рекомендациям AUA у пациентов с низким уровнем общего тестостерона следует обязательно определять содержание лютеинизирующего гормона в сыворотке крови. Плазменную концентрацию пролактина необходимо определять у пациентов с лабораторным дефицитом основного андрогена при сочетании с низким или пограничным уровнем лютеинизирующего гормона. Содержание эстрадиола в плазме крови следует определять у пациентов с гипогонадизмом, у которых имеется гинекомастия. Мужчинам с дефицитом тестостерона, имеющим репродуктивные планы, необходимо исследовать спермограмму. Уровень простатспецифического антигена следует обязательно измерять у пациентов старше 40 лет до начала ТЗТ, чтобы исключить диагноз рака предстательной железы (РПЖ).

Данные сравнения рекомендаций по диагностике гипогонадизма ISSAM, EAU, EAA и AUA приведены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение диагностических критериев гипогонадизма ISSAM, EAU, EAA и AUA

| Клинические рекомендации профессионального сообщества | Нижняя граница уровня общего тестостерона | Нижняя граница уровня свободного тестостерона | Число необходимых гормональных измерений | Рекомендованность опросников |
|---|---|---|--|------------------------------|
| ISSAM | 12,1 нмоль/л | 225 пмоль/л | – | Да |
| EAU | 12,1 нмоль/л | 243 пмоль/л | 2 | Нет |
| EAA | 320 нг/дл | 220 пмоль/л | 2 | Нет |
| AUA | 300 нг/дл | – | 2 | Нет |

В рутинной урологической практике гипогонадизм часто остается недиагностированным и не корректируется. Отсутствие компенсации дефицита тестостерона снижает эффективность стандартной терапии многих урологических заболеваний. Поэтому эксперты EAU рекомендуют определение общего тестостерона и по показаниям свободного тестостерона в качестве базисного обследования пациентов с эректильной дисфункцией. В случае выявления дефицита тестостерона у пациентов с эректильной дисфункцией следует проводить его коррекцию.

Лечение гипогонадизма

Лечение недостаточности тестостерона проводится только при наличии симптомов дефицита данного гормона.

Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления съвороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений.

Основные показания для проведения ТЗТ:

- задержка полового развития (врожденные формы, например синдром Кальмана);
- синдром Клайнфельтера;
- сексуальные расстройства, ассоциированные с дефицитом тестостерона, при отсутствии эффекта от ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5);
- низкая плотность костной ткани, ассоциированная с низким плазменным уровнем тестостерона;
- множественные признаки гипогонадизма у взрослых мужчин, которые безуспешно лечились от ожирения и коморбидных состояний;
- гипопитуитаризм.

Противопоказания для ТЗТ:

- местно-распространенный или метастатический РПЖ;
- рак грудной железы у мужчин;
- активное желание мужчины иметь детей (Men with an active desire to have children);
- гематокрит >54 %;
- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

Эффекты ТЗТ в терапевтической практике

Существует множество доказательств положительного влияния ТЗТ на восстановление минеральной плотности костей, нормализацию индекса массы тела и липидного профиля уже через 3 мес лечения.) У пациентов с дефицитом тестостерона и сахарным диабетом 2-го типа добавление ТЗТ к сахароснижающей терапии более эффективно нормализует гликированный гемоглобин (HbA1c), чем стандартная терапия диабета без коррекции гипогонадизма. Непрерывная ТЗТ пациентов с метаболическим синдромом и гипогонадизмом в течение 52 нед приводит к разрешению мета-

болического синдрома у 81,3 % пациентов и предотвращает развитие сахарного диабета 2-го типа у 62,1 %. Одновременно с назначением ТЗТ пациентам с избыточной массой тела следует провести обязательную коррекцию образа жизни, так как в случае монотерапии тестостероном эффективность их лечения может быть низкой. Лечение гипогонадизма достоверно уменьшает частоту сердечно-сосудистой смертности за счет как нормализации липидного профиля, так и уменьшения вероятности фибрилляции предсердий. Кроме того, ТЗТ может быть эффективна у пожилых пациентов с необъяснимыми типами анемии.

У пациентов с хронической болезнью почек нередко имеется дефицит тестостерона, однако в настоящее время недостаточно данных по безопасности ТЗТ при почечной недостаточности.

Показано, что ТЗТ значительно редуцирует симптомы депрессии и положительно влияет на настроение гипогонадных пациентов. В то же время она не оказывает достоверного воздействия на когнитивную функцию и способность к запоминанию информации.

Эффекты ТЗТ в практике уролога

К настоящему времени накоплены убедительные данные об отягощающем влиянии гипогонадизма на течение урологических заболеваний. Поэтому диагностика гипогонадизма и его коррекция с применением ТЗТ постепенно входят в рутинную практику уролога.

Назначение тестостерона позволяет эффективно бороться с сексуальными нарушениями у больных гипогонадизмом, ведь до 36 % пациентов с половыми расстройствами гипогонадны. Наиболее значимые эффекты ТЗТ оказывает у пациентов с выраженным дефицитом основного андрогена (при концентрации общего тестостерона < 8 нмоль/л). Тестостерон может существенно увеличить эффективность ИФДЭ-5 у пациентов с ЭД на фоне гипогонадизма. Одновременное назначение тадалафила с трансдермальным гелем тестостерона у пациентов с гипогонадизмом, не отвечающих на терапию ИФДЭ-5, приводит к достоверному улучшению эректильной функции, оцениваемой по домену IIEF. Аналогичные результаты у мужчин с гипогонадизмом получены при сочетанном применении трансдермального геля тестостерона и силденафила. Именно в связи с этим последние рекомендации EAU настоятельно указывают на необходимость устранения обратимых факторов риска ЭД (к которым относится гипогонадизм) одновременно с назначением основной терапии в виде препаратов 1-й линии – ИФДЭ-5.

В последнее время также появились свидетельства о том, что терапия ИФДЭ-5 сама по себе может способствовать увеличению плазменной концентрации тестостерона.

Опубликованные в последние годы несколько метаанализов и систематических обзоров показали, что ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом не ухудшает течения СНМП, более того, у ряда пациентов (в частности, с сопутствующим метаболическим синдромом, являющимся одним из факторов риска и отягощающим течение СНМП) отмечается улучшение по шкале симптоматики со стороны нижних мочевых путей. Ретроспективное сравнение проявлений СНМП у гипогонадных мужчин, получавших непрерывную ТЗТ в течение более 10 лет и прерывавших терапию тестостероном, показало, что в период прерывания ТЗТ и падения уровня тестостерона до гипогонадных значений происходило ухудшение функции нижних мочевых путей, несмотря на продолжение стандартной терапии по поводу СНМП. Это выражалось в достоверном увеличении баллов по Международной шкале простатических симптомов (IPSS), толщины дегрузора и остаточной мочи. Возобновление ТЗТ сопровождалось улучшением этих показателей. Все эти данные способствовали исключению СНМП из списка противопоказаний к назначению ТЗТ в рекомендациях EAU.

Опыт тестостеронзаместительной терапии в урологической практике постоянно расширяется. Появляются новые публикации, указывающие на важность коррекции гипогонадизма в различных клинических ситуациях – при хроническом длительно текущем бактериальном простатите, подготовке пациентов к трансуретральной резекции ПЖ, после лучевой терапии РПЖ. Однако требуются дальнейшие клинические исследования для внедрения этого опыта в повседневную практику уролога.

Лекарственные формы тестостерона, доступные в Российской Федерации

Тестостерона ундеcanoат для глубоких внутримышечных инъекций (1 ампула 1000 мг содержит 4 мл 25 % раствора) является пролонгированной лекарственной формой. На отечественном рынке доступен только в виде оригинального препарата небидо (Bayer Schering Pharma, Германия). Первая инъекция препарата действует до 6 нед, в то время как последующие – до 3 мес. После повторных внутримышечных инъекций 1000 мг тестостерона ундеcanoата при интервале между инъекциями 10 нед равновесная концентрация достигается между 3-й и 5-й инъекциями. Максимальная и минимальная средние концентрации тестостерона в равновесном состоянии составляют около 42 и 17 нмоль/л соответственно. Таким образом, при длительном назначении указанная форма тестостерона вводится в среднем 4 раза в год, что удобно для пациента. Вместе с тем в последние годы накоплен опыт, свидетельствующий о необходимости варьирования продолжительности интервала между инъекциями в зависимости от плазменного уровня общего тестостерона у некоторых мужчин в связи с их метаболическими особенностями. Таким больным, получающим инъекции тестостерона ундеcanoата, необходим регулярный (ежемесячный) контроль уровня общего тестостерона в плазме крови.

Среди известных побочных эффектов данного препарата для ТЗТ следует называть увеличение гематокрита, повышение уровня простатспецифического антигена, боль в области инъекции, существенное угнетение сперматогенеза, возможность жировой эмболии легких при неправильном введении.

Смесь эфиров тестостерона ципионата и энантата для внутримышечных инъекций на отечественном рынке представлена оригинальными препаратами омнадрен-250 и сустанон-250, упакованными в ампулы по 1 мл и содержащими суммарно 250 мг разных эфиров тестостерона. Указанная лекарственная форма относится к препаратам средней длительности действия и при ТЗТ требует не столь удобных регулярных инъекций с интервалом от 1 до 3 нед. Эффект резкого увеличения и довольно быстрого уменьшения плазменной концентрации тестостерона при использовании смеси эфиров тестостерона приводит к перепадам настроения и самочувствия у пациентов. Так, при введении однократной дозы омнадрена-250 максимальная концентрация тестостерона в плазме достигает примерно 70 нмоль/л и наблюдается в крови примерно через 24–48 ч после введения. Ввиду отсутствия точной методики определения продолжительности действия указанной формы пре-

парата у конкретных лиц ее применение нередко сопровождается низкой эффективностью лечения. Наряду с этим назначение данной инъекционной формы тестостерона в 40 % наблюдений приводит к эритроцитозу, механизм которого не установлен. По этой причине у пациентов групп риска по тромбоэмболическим осложнениям (пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, курящие, больные ожирением и тромбофилиями) назначение смеси эфиров тестостерона нежелательно. Общим негативным свойством инъекционных препаратов тестостерона является колебание концентраций тестостерона – от супрафизиологических непосредственно после инъекции до гипогонадных перед приближением срока очередной инъекции. Периоды супрафизиологических и гипогонадных концентраций тестостерона, создаваемые инъекционными препаратами, повышают риск развития нежелательных явлений.

Трансдермальный тестостерон в виде геля представлен на российском фармацевтическом рынке в виде препарата Андрогель[®], выпускающегося в форме пакетиков, содержащих 5 г 1 % геля тестостерона (в суммарной дозе 50 мг). Трансдермальный гель наносится 1 раз в день на кожу (обычно в области плеча, надплечья или живота). Тестостерон быстро всасывается с поверхности кожи, в результате создается депо, из которого происходит постоянное поступление гормона в кровоток в течение 24 ч. Концентрация тестостерона в сыворотке возрастает с 1-го часа после нанесения геля, достигая постоянного значения со 2-го дня лечения. Суточные колебания концентраций тестостерона имеют такую же амплитуду, как и наблюдаемые в циркадных ритмах изменения содержания эндогенного тестостерона. Применение 5 г Андрогеля[®] вызывает увеличение средней концентрации тестостерона в плазме примерно на 8,7 нмоль/л. При наружном пути введения препарата отсутствуют супрафизиологические пики концентрации тестостерона в крови, возникающие при инъекционном способе применения. После прекращения применения препарата средняя концентрация тестостерона в плазме остается нормальной в течение 24–48 ч, а затем возвращается к исходному уровню.

Гель тестостерона нельзя наносить на область половых органов. После нанесения геля рекомендуется вымыть руки водой с мылом. Следует избегать контакта обработанной гелем кожи с кожей другого человека, чтобы не происходила передача препарата. По этой же причине пациентам также рекомендуется прикрывать место нанесения одеждой. У партнерш пациентов риск контакта с гелем несколько выше, поэтому их следует наблюдать на предмет выявления симптомов вирилизации.

Терапия при помощи геля неинвазивна, безболезненна, нанесение геля может выполняться в домашних условиях. Местные реакции при использовании геля минимальны. Редко может возникать эритема.

При применении гелевых форм тестостерона также необходимо учитывать индивидуальную зависимость эффективности препарата от состояния кожи, что может сказываться на его фармакокинетике.

С учетом хорошей переносимости и короткого периода действия трансдермального тестостерона согласно рекомендациям EAU он более предпочтителен при начале ТЗТ ввиду возможности быстрой отмены при возникновении основания для прекращения лечения.

Лечение гипогонадизма при наличии репродуктивных планов

При наличии у пациента с гипогонадизмом в ближайшей перспективе репродуктивных планов назначение любых форм тестостерона противопоказано. В таких случаях хорошей альтернативой для лечения тестостерондефицитного состояния является применение хорионического гонадотропина человеческого в физиологических дозах от 1000 до 5000 МЕ, которые вводят внутримышечно 1 раз в 3 дня в комбинации с препаратами фолликулостимулирующего гормона по 75–150 МЕ 1 раз в 2 дня подкожно. Подобный подход требует титрования дозы препарата на начальном этапе (в первые 2–4 нед) лечения под контролем измерения плазменной концентрации тестостерона.

Следует учитывать, что применение хорионического гонадотропина человеческого эффективно только у пациентов с вторичным гипогонадизмом. Для исключения подавления сперматогенеза на фоне увеличения уровня тестостерона при описанной терапии целесообразно проводить комбинированное лечение с назначением препаратов фолликулостимулирующего гормона по 150 МЕ 3 раза в неделю подкожно.

Длительное назначение хорионического гонадотропина человеческого не рекомендовано ввиду отсутствия данных по безопасности подобной тактики.

Противопоказания к терапии хорионическим гонадотропином человеческим:

- гиперчувствительность к препарату;
- опухоль гипофиза;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- бронхиальная астма;
- эпилепсия.

Безопасность лечения препаратами тестостерона

Риск РПЖ при ТЗТ. В целом гипогонадизм связан с более низкой заболеваемостью РПЖ, но если РПЖ встречается у мужчин с дефицитом тестостерона, то обычно имеют место более поздние стадии онкопроцесса и более высокий балл по шкале Глисона.

Примечательно, что, по данным нескольких рандомизированных исследований, ТЗТ не приводит к изменениям в гистологической структуре ПЖ и значительному увеличению внутрипростатической концентрации тестостерона и дигидротестостерона. Наблюдательные исследования показывают, что терапия тестостероном не увеличивает риск развития РПЖ и не приводит к более агрессивному опухолевому процессу в ПЖ. Однако ТЗТ, безусловно, противопоказана мужчинам с подтвержденным онкологическим поражением ПЖ.

Согласно данным не очень продолжительных исследований с ограниченным числом наблюдений, риск рецидива РПЖ на фоне лечения препаратами тестостерона не повышается. Ретроспективный анализ показывает, что общая или специфическая смертность от данного заболевания при ТЗТ после радикального лечения высокодифференцированной опухоли ПЖ также не возрастает. Однако долгосрочных исследований, подтверждающих эти данные, на настоящий момент не проведено.

Согласно клиническим рекомендациямEAU кандидатами для ТЗТ после радикального лечения РПЖ могут являться мужчины с гипогонадизмом без признаков активного онкологического поражения ПЖ (отсутствие биохимического рецидива заболевания, нормальные данные пальцевого ректального исследования, отсутствие признаков отдаленных метастазов).

Для лечения препаратами тестостерона могут рассматриваться пациенты, имевшие до операции РПЖ низкого риска (<8 баллов по шкале Глисона, морфологическая стадия процесса pT1–2, предоперационный уровень общего простатспецифического антигена <10 нг/мл). ТЗТ возможно обсуждать не ранее чем через год после радикального вмешательства по поводу РПЖ.

В отношении гипогонадных пациентов, подвергавшихся брахитерапии или дистанционной лучевой терапии РПЖ, рекомендации по восполнению дефицита тестостерона аналогичны, однако следует учитывать, что нет данных долгосрочных исследований, подтверждающих безопасность подобной тактики.

Риск рака грудной железы при ТЗТ. Рак грудной железы у мужчин относится к чрезвычайно редким онкологическим заболеваниям, однако его встречаемость

повышена у пациентов с синдромом Клайнфельтера. Риск рака грудной железы при ТЗТ в настоящий момент не подтвержден статистически достоверными данными, и подозревать взаимосвязь между ними можно только на основании краткосрочных исследований с ограниченным числом наблюдений. Вместе с тем у пациентов, имевших в анамнезе данное заболевание, согласно рекомендациям EAU проведение лечения препаратами тестостерона противопоказано.

Риск обструктивного апноэ. Согласно клиническим рекомендациям EAU вероятность обструктивного апноэ при проведении ТЗТ не увеличивается.

Риск эритроцитоза. При применении преимущественно инъекционных форм тестостерона достоверно увеличивается риск чрезмерной активации эритропоэза и критического увеличения гематокрита (>54 %), что может служить причиной повышения вероятности тромбэмболических осложнений. Наиболее часто эритроцитоз встречается при ТЗТ продолжительностью от 3 мес, при этом наибольшая вероятность чрезмерной активации эритропоэза отмечается через 12 мес с момента назначения препаратов тестостерона. В связи с вышесказанным ТЗТ противопоказана при гематокрите до начала лечения >54 %.

EAU рекомендует проводить мониторинг терапии – определять уровень тестостерона и гематокрита через 3, 6 и 12 мес после начала лечения, далее – ежегодно. В случае повышения на фоне ТЗТ гематокрита >54 % необходимо снизить дозу тестостерона или заменить инъекционный тестостерон на трансдермальный или провести венесекцию. Если уровень гематокрита останется повышенным, следует прекратить ТЗТ и возобновить ее после того, как его уровень нормализуется, но с меньшей дозой тестостерона.

Риск сердечно-сосудистых нарушений. Установлено, что нормальный уровень общего тестостерона сопровождается наименьшим риском кардиоваскулярной смертности.

Как было продемонстрировано в нескольких исследованиях, ТЗТ оказывала положительное влияние на некоторые сердечно-сосудистые заболевания. Ранее существовавшее подозрение о негативном воздействии лечения препаратами тестостерона на сосуды и сердце гипогонадных пациентов благодаря экспертной оценке Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США не получило подтверждения ввиду выявленных серьезных методологических дефектов проведенных исследований. В последующем данное решение было подкреплено результатами нескольких метаанализов.

Вместе с тем ТЗТ противопоказана пациентам с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, так как задержка жидкости, ассоциированная с эффектами основного андрогена, может привести к усугублению дефицита кровообращения. Поэтому гипогонадные пациенты с исходными признаками нарушения функций сердца

требуют тщательного наблюдения во время лечения препаратами тестостерона. Примечательно, что дефицит данного гормона достоверно увеличивает риск повторной госпитализации и смертности у мужчин с сердечной недостаточностью.

В целом для обеспечения максимальной безопасности ТЗТ следует избегать супрафизиологических значений тестостерона в крови, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией. На начальном этапе лечения следует отдать предпочтение препаратам короткого действия перед препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиваться во время терапии.

Рекомендации по динамическому контролю эффективности и безопасности лечения препаратами тестостерона

Контроль уровня тестостерона и симптомов гипогонадизма при ТЗТ, а также определение гематокрита, состояния ПЖ (измерение уровня простатспецифического антигена, пальцевое ректальное исследование) и сердечно-сосудистой системы следует осуществлять всем пациентам через 3, 6 и 12 мес от начала лечения и далее ежегодно 1 раз в год.

Минеральную плотность костей следует исследовать только пациентам с выявленными до начала терапии признаками остеопороза. Увеличение данного показателя возможно в сроки от 6 мес до 3 лет от начала ТЗТ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм* 2017;(4):83–92.
2. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2009;6(3): 39–42. DOI: 10.14341/2071-8713-5243.
3. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Возрастной андрогенный дефицит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: как улучшить реабилитацию пациентов после трансуретральных операций? *Урология* 2016;(6):110–6.
4. Чёрный А. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом тестостерона. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015.
5. Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V. et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241–7.
6. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F. et al. Screening and monitoring in men prescribed testosterone therapy in the US, 2001–2010. *Public Health Rep* 2015;130: 143–52.
7. Bassil N., Alkaade S., Morley J.E. The benefits and risks of testosterone therapy: A review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427–48.
8. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1–30.
9. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2430–9.
10. Bhindi B., Locke J., Alibhai S.M. et al. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk: analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol* 2015;67:64–70.
11. Brambilla D.J., Matsumoto A.M., Araujo A.B., McKinlay J.B. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:907–13.
12. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40:189–207.
13. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278–81.

14. Brian D. Rosenthal, Noah R. May, Michael J. Metro et al. Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency after failure of using sildenafil alone. *Urology* 2006;67(3):571–4.
15. Brunton S.A., Sadovsky R. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J Fam Pract* 2010;59:1–8.
16. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158:1764–7.
17. Buvat J., Montorsi F., Maggi M. et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone Levels with 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST Study). *J Sex Med* 2011;8(1):284–93.
18. Carter H.B., Albertsen P.C., Barry M.J. et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190:419–26.
19. Choi S.W., Jeon S.H., Kwon E.B. et al. Effect of korean herbal formula (modified ojyeonjonghwan) on androgen receptor expression in an aging rat model of late onset hypogonadism. *World J Mens Health* 2019;37:105–12.
20. Cobelli O., Terracciano D., Tagliabue E. et al. Body mass index was associated with upstaging and upgrading in patients with low-risk prostate cancer who met the inclusion criteria for active surveillance. *Urol Oncol* 2015;33:201.e1–8.
21. Coviello A.D., Kaplan B., Lakshman K.M. et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:914–91.
22. Diver M.J., Imtiaz K.E., Ahmad A.M. et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710–7.
23. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. EAU 2019 guideline on male hypogonadism.
24. Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75.
25. Ferro M., Lucarelli G., Bruzzese D. et al. Low serum total testosterone level as a predictor of upstaging and upgrading in low-risk prostate cancer patients meeting the inclusion criteria for active surveillance. *Oncotarget* 2017;8:18424–34.
26. Ferrucci L., Maggio M., Bandinelli S. et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166:1380–8.
27. Finkelstein J.S., Lee H., Burnett-Bowie S.A. et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013;369:1011–22.
28. Hackett G. Type 2 diabetes and testosterone therapy. *World J Mens Health* 2019;37: 31–44.

29. Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3870–7.
30. Isidori A.M., Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest* 2005;28:14–22.
31. Kathrins M., Doersch K., Nimeh T. et al. The relationship between testosterone-replacement therapy and lower urinary tract symptoms: A systematic review. *Urology* 2016;88:22–32. DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.006.
32. Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications *Endocr Rev* 2005;26(6):833–76. DOI: 10.1210/er.2004-0013.
33. Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G. et al. Changes in prostate specific antigen in hypogonadal men after 12 months of testosterone replacement therapy: support for the prostate saturation theory. *J Urol* 2011;186:1005–11.
34. Kohn T.P., Mata D.A., Ramasamy R., Lipshultz L.I. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(6):1083–90.
35. Kumar P., Kumar N., Thakur D.S., Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1:297–301.
36. Lunenfeld B., Arver S., Moncada I. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *Aging Male* 2012;15:187–97.
37. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18:5–15.
38. Malik R.D., Lapin B., Wang C.E. et al. Are we testing appropriately for low testosterone? Characterization of tested men and compliance with current guidelines. *J Sex Med* 2015;12:66–75.
39. Malik R.D., Lapin B., Wang C.E. et al. Characteristics of men undergoing testosterone replacement therapy and adherence to follow-up recommendations in Metropolitan Multicenter Health Care System. *Urology* 2015;85:1382–8.
40. Morales A. Testosterone deficiency syndrome: an overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem* 2014;47:960–6.
41. Morales A., Bebb R.A., Manjoo P. et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *Can Med Assoc J* 2015;187:1369–77.
42. Morley J.E., Perry H.M., Kevorkian R.T., Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424–9.
43. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200:423–32.

44. Nam Y.S., Lee G., Yun J.M., Cho B. Testosterone Replacement, Muscle Strength, and Physical Function. *World J Mens Health* 2018;36:110–22.
45. Park H.J., Lee K.S., Lee E.K., Park N.C. Efficacy and safety of a mixed extract of trigonella foenum-graecum seed and lespedeza cuneata in the treatment of testosterone deficiency syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *World J Mens Health* 2018;36:230–8.
46. Ponce O.J., Spencer-Bonilla G., Alvarez-Villalobos N. et al. The Efficacy and Adverse Events of Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(5):1745–54.
47. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405–13.
48. Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J. et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Int Med* 2017;177:480–90.
49. Saad F., Doros G., Haider K.S., Haider A. Hypogonadal men with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms have a more severe cardiometabolic risk profile and benefit more from testosterone therapy men with mild lower urinary tract symptoms. *Invest Clin Urol* 2018;59:399–409.
50. Samaras N., Papadopoulou M.A., Samaras D., Ongaro F. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin Interv Aging* 2014;9:175–86.
51. Shahani S., Braga-Basaria M., Maggio M., Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009;32:704–71.
52. Shin Y.S., You J.H., Cha J.S., Park J.K. The relationship between serum total testosterone and free testosterone levels with serum hemoglobin and hematocrit levels: a study in 1221 men. *Aging Male* 2016;19:209–14.
53. Swerdloff R.S., Wang C. Three-year follow-up of androgen treatment in hypogonadal men: preliminary report with testosterone gel. *Aging Male* 2003;6:207–11.
54. Traish A.M., Johansen V. Impact of testosterone deficiency and testosterone therapy on lower urinary tract symptoms in men with metabolic syndrome. *World J Mens Health* 2018;36:199–222.
55. Trost L.W., Mulhall J.P. Challenges in testosterone measurement, data interpretation, and methodological appraisal of interventional trials. *J Sex Med* 2016;13:1029–46.
56. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666–72.
57. Waite L.J. The demographic faces of the elderly. *Popul Dev Rev* 2004;30:3–16.

58. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507–14.
59. Wu F.C.W., Tajar A., Pye S.R. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2737–45.
60. Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–35.
61. Yialamas M.A., Hayes E.J. Androgens and the ageing male and female. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;17:223–36.
62. Yassin A., Haider A., Haider K.S. et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care* 2019;42(6):1104-11. DOI: 10.2337/dc18-2388.
63. Yassin A., Nettleship J.E., Talib R.A. et al. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male*. 2016;19(1):64-9.
64. Zhang L.T., Shin Y.S., Kim J.Y., Park J.K. Could testosterone replacement therapy in hypogonadal men ameliorate anemia, a cardiovascular risk factor? An observational, 54-week cumulative registry study. *J Urol* 2016;195:1057–64.

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, **Роживанов** Роман Викторович,
Мкртумян Ашот Мусаелович и др.

Тестостеронзаместительная терапия в урологической практике. Междисциплинарный подход

Учебно-методические рекомендации № 59

Выпускающий редактор: *А.В. Лукина*

Дизайн: *Е.В. Степанова*

Верстка: *О.В. Гончарук*

Подписано в печать 12.11.2019.

Формат 148 x 210 мм.

Гарнитура GaramondNarrowC.

Печать офсетная.

Тираж 2000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколон».

Заказ №

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru