

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение

Е.Ю. Пашкова¹, О.А. Рождественская²

¹НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»»; Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, 20;

²кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Евгения Юрьевна Пашкова parlodel@mail.ru

В обзоре приведены современные представления об этиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении возрастного андрогенного дефицита (ВАД). ВАД является мультидисциплинарной проблемой, поскольку с клиническими проявлениями этого заболевания — остеопорозом, анемией, депрессией, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, эректильной дисфункцией — приходится сталкиваться врачам различных специальностей, которые не всегда связывают с ВАД имеющиеся у пациента разрозненные жалобы. ВАД оказывает негативное влияние на качество жизни, и без коррекции дефицита андрогенов зачастую не получается помочь пациенту. В то же время у врачей различных специальностей существуют опасения в отношении безопасности заместительной терапии тестостероном, связанные с дефицитом актуальной информации по этому вопросу. Для практических врачей приведены диагностические критерии ВАД, как клинические, так и лабораторные, представлены формулы для пересчета единиц измерения основных мужских половых гормонов. На основании рекомендаций ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male — Международного общества по изучению старения мужчин) изложены представления о современных возможностях лечения ВАД, приведены все имеющиеся на сегодняшний день в арсенале практического врача препараты тестостерона (пероральные, инъекционные, трансдермальные), представлена их сравнительная характеристика, особенности фармакодинамики, преимущества и недостатки. Описаны показания и противопоказания к заместительной терапии андрогенами, представлены данные о высокой эффективности, доказанной безопасности данной терапии, приведены стандартные схемы лечения ВАД, сроки развития ожидаемых результатов лечения и алгоритм динамического наблюдения за пациентами, получающими лечение.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, тестостерон, лютеинизирующий гормон, глобулин, связывающий половые гормоны, эректильная дисфункция, лечение гипогонадизма, терапия андрогенами, качество жизни, безопасность

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101

Late-onset hypogonadism: etiology, clinical features, diagnostics, treatment

E. Yu. Pashkova¹, O. A. Rozhdestvenskaya²

¹Clinical Research Center, Russian railways; 20 Chasovaya St., Moscow, 125315, Russia;

²Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy for Postgraduate Training; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

In a critical review of the literature current data concerning etiology, clinical features, diagnostics, treatment of late-onset hypogonadism (LOH) are given. LOH is a multidisciplinary problem, because a patient with LOH can have osteoporosis, anemia, depression, obesity, diabetes mellitus, erectile dysfunction. Sometimes it is hard to realize that all this complaints are symptoms of LOH. LOH has a negative impact on a patient's quality of life and it's impossible to help without androgen replacement therapy. Furthermore doctors often have doubts about testosterone replacement therapy safety because of lack of accurate information. In a convenient for medical practitioners form clinical and laboratory diagnostic criteria of LOH are presented together with formulas for conversion from one measurement unit of main sex hormones into another. Based on latest ISSAM guidelines (International Society for the Study of the Aging Male) modern treatment options of LOH are summarized, full information about available testosterone preparations (oral, transdermal, injectable) with comparative analysis of advantages and disadvantages of each is given. A full description of indications and contraindications for androgen replacement treatment is presented, also treatment regimen and medical supervision algorithm during treatment are described.

Key words: late-onset hypogonadism, testosterone, luteinizing hormone, sex-steroid binding globulin, erectile dysfunction, hypogonadism treatment, androgen replacement therapy, quality of life, safety

Продукция тестостерона снижается с возрастом. Многочисленными исследованиями продемонстриро-

вана обратная взаимосвязь между возрастом и уровнем тестостерона сыворотки крови. Между 40 и 70 годами

количество свободного тестостерона снижается примерно на 1,2 % в год. В то же время отмечается рост глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). В Балтиморском исследовании старения (Baltimore Aging Study) у 20 % мужчин старше 60 лет, 30 % старше 70 лет и 50 % старше 80 лет определяется низкий уровень общего тестостерона. Если оценивать свободный тестостерон, то доля мужчин с гипогонадизмом будет еще выше [1–3].

Уровень эстрадиола также уменьшается с возрастом в результате снижения содержания тестостерона, поскольку большая часть эстрадиола образуется в результате конверсии тестостерона.

Многие изменения, происходящие с возрастом, такие как снижение костной и мышечной массы, уменьшение роста волос на теле, снижение гемоглобина, ухудшение физической, умственной и половой активности, очень похожи на симптомы дефицита андрогенов при классических формах гипогонадизма у молодых мужчин. Поэтому можно предполагать, что существует прямая связь между возрастным снижением уровня андрогенов и симптомами старения.

Для обозначения дефицита андрогенов у пожилых мужчин предлагался ряд терминов: андропауза, мужской климактерий, синдром PADAM (partial androgen deficit in aging men – частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин). Тем не менее все эти определения имели те или иные недостатки. В последнее время общепринятым в англоязычной литературе является термин late-onset hypogonadism, что можно перевести как возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит (ВАД).

Изменения, приводящие к развитию ВАД, возникают как на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и в яичках. С возрастом секреция гонадотропин-рилизинг-гормона снижается, что приводит к уменьшению амплитуды пиков лютеинизирующего гормона (ЛГ), составляющей не более 50 % от показателей молодого возраста [4–6]. Помимо этого, исчезает суточный ритм секреции тестостерона. Если в молодом возрасте в утренние часы наблюдается значительное повышение уровня тестостерона со снижением его к вечеру, то с возрастом утренний подъем тестостерона исчезает и низкие вечерние значения определяются на протяжении суток. Снижение продукции ЛГ происходит не только из-за уменьшения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, но и вследствие повышения чувствительности гонадотрофов к подавляющему действию тестостерона, т. е. для стимуляции продукции ЛГ необходимо более существенное снижение уровня тестостерона, чем в молодом возрасте. Помимо этого, снижается количество клеток Лейдига и их ответ на стимуляцию ЛГ. По этим причинам типичным лабораторным признаком ВАД является сниженный уровень тестостерона при нормальном ЛГ [6].

Многие хронические заболевания сопровождаются развитием дефицита андрогенов, поэтому существует однозначная взаимосвязь между уровнем тестостерона и общим состоянием здоровья [7–9].

Клиническая картина

В клинической картине ВАД присутствуют как объективные соматические признаки, так и субъективное ощущение нездоровья. Нельзя с уверенностью сказать, что все объективные и субъективные симптомы можно отнести на счет дефицита андрогенов, тем не менее при сочетании нескольких типичных признаков можно заподозрить ВАД (табл. 1).

Таблица 1. Возрастные соматические изменения у мужчин

Орган-мишень для андрогенов	Изменения	Клинические признаки
Костная ткань	Остеопения; остеопороз	Боль в спине и костях, переломы
Мышечная ткань	Атрофия	Саркопения, уменьшение мышечной силы
Жировая ткань	Увеличение количества абдоминального жира	Повышение веса, ожирение, ложная гинекомастия
Эритропоэз	Анемия	Хроническая усталость
Либи́до	Снижение или потеря либи́до	Снижение половой активности
Качество эрекции	Эректильная дисфункция (ЭД)	Вялая эрекция

Мужчины старше 50–60 лет часто испытывают все эти симптомы, которые воспринимаются как уменьшение «мужественности». Это приводит к психологическому дискомфорту и снижению качества жизни.

Клинические признаки ВАД варьируют от снижения массы мышечной ткани (саркопения) до мышечной атрофии с уменьшением мышечной силы и физической активности. В возрасте 70 лет тощая масса снижается в среднем на 12 кг, преимущественно за счет мышечных потерь. Эпидемиологические исследования показывают, что изменения состава тела начинаются с 30 лет. Тощая масса, которая определяется как вес тела минус жировая масса, складывается из двух основных составляющих – мышечной массы и массы остальных органов и тканей. Мышечная масса уменьшается на 35–40 % между 20 и 80 годами, а масса других органов и тканей остается неизменной с течением времени. Мышечная атрофия возникает из-за уменьшения количества и толщины мышечных волокон и одновременного снижения синтеза белка [10, 11].

Из-за уменьшения мышечной массы и силы пожилых мужчин беспокоит быстрая утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. К тому же

мышечная масса является одной из важных составляющих плотности костной ткани и частоты переломов. Помимо этого, серьезная мышечная атрофия приводит к невозможности осуществлять самообслуживание и делает человека зависимым от посторонней помощи. ВАД нельзя считать единственной причиной саркопении, дефицит анаболического действия гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 и низкая физическая активность также вносят свой вклад.

Несмотря на развитие саркопении, масса тела обычно увеличивается за счет прироста жировой ткани на 18–36 %, преимущественно в абдоминальной области. У мужчин прослеживается четкая связь между количеством интраабдоминального жира и уровнем тестостерона [12, 13]. Другим важным симптомом ВАД следует считать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), приводящее к остеопении или остеопорозу. Клинически это проявляется болью в спине и переломами. Среди пациентов с переломом шейки бедра мужчины составляют 25–30 %. Среди множества предрасполагающих к переломам факторов риска у мужчин лидирующее место занимают злоупотребление алкоголем, прием системных глюкокортикоидов и гипогонадизм [14]. В 2 исследованиях среди мужчин, проживающих в домах престарелых и имеющих перелом шейки бедра, снижение тестостерона определялось в 65 % случаев, у не имеющих перелома — в 22 %. В ряде крупных эпидемиологических исследований показана положительная корреляция между уровнем тестостерона и его метаболита эстрадиола и МПКТ в позвонках и шейке бедра. Таким образом, ВАД является причиной развития остеопении/остеопороза у пожилых мужчин [15].

Эритропоэз также уменьшается с возрастом, количество эритроцитов и гемоглобина приближается к нижней границе нормы. Уменьшение концентрации гемоглобина сопровождается снижением способности к транспорту кислорода в ткани. Это приводит к хронической усталости и усугубляет снижение физической активности, обусловленной саркопенией.

Для большинства мужчин снижение либидо и половой активности являются основными субъективными симптомами ВАД. Если мужчины в возрасте 30–40 лет имеют половые контакты в среднем 2–3 раза в неделю, то к 60 годам — не более 2 раз в месяц [16]. По данным Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study), 35 % мужчин старше 40 лет предъявляют жалобы на снижение эректильной функции и либидо, что сопровождается серьезным психологическим дискомфортом [17]. Около половины мужчин в возрасте 60 лет страдают ЭД и около 15 % абсолютно неспособны к половой жизни. Для оценки эректильной функции в клинической практике удобно использовать опросник Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) (табл. 2). Для ВАД типична триада симптомов: уменьшение частоты утренних эрекций, снижение либидо, ЭД.

После подсчета баллов можно сделать заключение о степени выраженности ЭД, при этом сумма баллов 21–25 рассматривается как норма, 16–20 баллов — легкая ЭД, 11–15 баллов — умеренная, 5–10 баллов — тяжелая.

Сегодня мы рассматриваем ЭД как многофакторное заболевание. Такие сопутствующие патологии, как сахарный диабет, атеросклероз сосудов, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, неврологические заболевания, а также прием ряда ле-

Таблица 2. Опросник МИЭФ-5

Вопрос	Почти никогда или никогда	Редко (менее чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (более чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
В течение последних 4 нед как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед, когда Вы достигали эрекции во время сексуального возбуждения, как часто Ваша эрекция была достаточна для введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии сохранить эрекцию после введения полового члена во влагалище партнерши?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как трудно Вам было сохранить эрекцию до конца полового акта?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, насколько часто Вы испытывали удовлетворение от полового акта?	1	2	3	4	5

карственных препаратов могут влиять на формирование ЭД. Дефицит андрогенов редко является основной причиной ЭД — не более чем в 10 % случаев. Распространенность дефицита андрогенов одинакова у мужчин с ЭД и без нее, поэтому назначение препаратов тестостерона мужчине с ЭД и нормальным уровнем данного гормона не даст положительного клинического эффекта [16]. С другой стороны, существуют исследования, демонстрирующие существенное улучшение эректильной функции, либидо и удовлетворенности половой жизнью при компенсации существующего дефицита андрогенов [18]. При метаанализе исследований, оценивающих эффективность терапии ЭД тестостероном, показано, что применение тестостерона у мужчин с исходно низким его уровнем дает больший процент успеха, чем плацебо. Нужно иметь в виду, что исследования были небольшими и плохо контролируемыми.

Наибольшую эффективность в лечении ЭД имеют ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5), помогающие 60–70 % пациентов. Тем не менее треть больных не отвечают на терапию ИФДЭ-5. Это именно те пациенты, которым для получения эффекта стоит дополнительно назначать препараты тестостерона. Применение трансдермальных форм тестостерона не только нормализует его уровень в крови, но и повышает скорость кровотока в пенильной артерии. Наблюдение, что добавление тестостерона к монотерапии ИФДЭ-5 способствует эффективному лечению ЭД, нашло подтверждение во многих исследованиях [19–22].

Наилучший результат отмечен при назначении тестостерона мужчинам с сахарным диабетом 2-го типа при отсутствии эффекта от ИФДЭ-5.

Не до конца изучено, связаны ли такие возрастные симптомы, как снижение способности к концентрации внимания, запоминанию, пониженный фон настроения, с дефицитом андрогенов. Клетки головного мозга имеют рецепторы к андрогенам и экспрессируют ароматазу, таким образом, эстрадиол также является нейrogормоном. В Балтиморском исследовании старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) показана связь между снижением уровня свободного тестостерона и когнитивными способностями [23]. Тем не менее, учитывая субъективность симптомов и отсутствие объективных методов оценки терапевтического эффекта тестостерона на когнитивную функцию, невозможно сделать однозначное заключение.

По данным ряда исследований, андрогены способствуют улучшению настроения у молодых мужчин с классическими формами гипогонадизма [24]. Также показано их положительное влияние при депрессии. Стоит учитывать, что депрессия может быть вызвана разными причинами, в частности ЭД, поэтому при восполнении дефицита тестостерона и улучшении эректильной функции можно ожидать и изменения по шкале депрессии [16].

При дефиците андрогенов снижается продукция кожного сала, что делает кожу сухой и чувствительной к внешним воздействиям. Пациенты обращают внимание на уменьшение роста волос на теле.

При ВАД могут возникать типичные для женщин в перименопаузе жалобы на приливы и потливость, преимущественно ночную.

Лабораторная диагностика

При наличии типичной триады симптомов ВАД: уменьшения частоты утренних эрекции, снижения либидо, ЭД проводится лабораторное подтверждение диагноза.

Минимальное лабораторное обследование включает в себя определение общего тестостерона, ЛГ и ГСПГ. Уровень тестостерона позволяет оценить андроген-продуцирующую функцию яичка, ГСПГ необходим для расчета свободного тестостерона, ЛГ указывает на гипофизарную функцию. Не существует единого мнения относительно нижней границы нормы общего тестостерона. Различными медицинскими сообществами предлагаются цифры от 10 до 15 нмоль/л, тем не менее большинством международных организаций принята нижняя граница нормы на уровне 12 нмоль/л (табл. 3).

Таблица 3. Нормальные значения основных мужских половых гормонов и формулы для пересчета единиц измерения

Показатель	Референсные значения	Пересчет в другие единицы измерения
Тестостерон общий	12–30 нмоль/л 350–850 нг/дл 3,5–8,5 нг/мл	$1 \text{ нмоль/л} \times 0,2884 = 1 \text{ нг/мл}$ $1 \text{ нг/дл} \times 0,03467 = 1 \text{ нмоль/л}$ $1 \text{ нг/мл} \times 3,467 = 1 \text{ нмоль/л}$
ЛГ	2–10 ЕД/л	
ГСПГ	30–70 нмоль/л	

При возрастном андрогенном дефиците стоит оценивать не только общий, но и свободный тестостерон. Лабораторное определение свободного тестостерона не отличается высокой точностью, поэтому лучше рассчитывать свободный тестостерон самостоятельно. Для расчета необходимо знать уровень общего тестостерона и ГСПГ. Калькулятор доступен на сайте Международного общества по изучению старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM) (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). В норме уровень свободного тестостерона, рассчитанный по данному калькулятору, должен быть > 0,225 нг/дл.

Лечение

Лечение гипогонадизма показано всем мужчинам при уровне тестостерона < 12,1 нмоль/л и при наличии симптомов дефицита андрогенов.

Поскольку основным андрогеном в мужском организме является тестостерон, 5–7 г которого ежедневно вырабатывается в яичках здорового мужчины, целью лечения считается достижение и поддержание тестостерона на уровне нижней границы нормы, а также устранение симптомов и предотвращение отдаленных последствий андрогенного дефицита.

Наибольшее распространение получила заместительная терапия препаратами тестостерона. Помимо этого, существует стимулирующая терапия препаратами хорионического гонадотропина человека, возможно сочетание обоих вариантов лечения.

Тестостерон в системном кровотоке имеет очень короткий период полураспада и быстро инактивируется в печени, поэтому пероральные формы тестостерона, которые после всасывания в двенадцатиперстной кишке сразу попадают в портальную систему печени, эффективны только при применении в больших дозах (более 200 мг), превышающих метаболические возможности печени [25]. Именно поэтому предпочтительны парентеральные пути введения или использование химически модифицированных андрогенов (табл. 4).

Из всех доступных препаратов для заместительной терапии наиболее эффективной и безопасной можно считать трансдермальную форму — 1 % гель тестостерона, который наносят местно на кожу живота и плеч в дозе 5–10 мг/день. После местного нанесения уже в первый день лечения достигается физиологический уровень тестостерона в крови. Поверхность кожи, обработанная гелем, высыхает в течение 5 мин. Вероятность передачи тестостерона другому человеку при контакте с кожей крайне низка.

После прекращения применения трансдермального геля уровень тестостерона сыворотки возвращается к исходному в течение 72 ч.

На фоне терапии тестостероном в форме 1 % геля у пациентов с ВАД отмечается улучшение либидо, настроения, уменьшение жировой и увеличение мышечной массы, прирост МПКТ. В 3-летнем исследовании эти положительные изменения сохранялись на протяжении всего периода лечения. Прирост МПКТ через 6 мес лечения составил 1 % в шейке бедра и 2 % в позвонках. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что добавление 1 % геля тестостерона к проводимой терапии антидепрессантами способствовало существенно большему уменьшению баллов по Шкале депрессии Гамильтона и Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale), чем добавление плацебо у пациентов с плохо поддающейся терапии депрессией [10, 14, 20, 26, 27].

Тестостерон в форме 1 % геля характеризуется хорошим профилем безопасности. В течение 3 лет лечения не отмечено повышения общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [26].

Противопоказания к заместительной терапии андрогенами

Подтвержденный диагноз рака предстательной железы является абсолютным противопоказанием к терапии андрогенами. Перед началом лечения у всех мужчин старше 45 лет необходимо определение простатспецифического антигена (ПСА) и проведение пальцевого ректального исследования или ультразвукового исследования предстательной железы. У мужчин после успешного лечения локальных форм рака

Таблица 4. Препараты тестостерона для заместительной терапии

Химическая формула	Путь введения	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат (Андриол)	Перорально, в капсулах по 40 мг, 2–6 капсул каждые 6 ч (160–240 мг/день)	Всасывание через лимфатические протоки тонкой кишки, отсутствует эффект «первого прохождения» через печень. Подходит для инициации пубертата, когда требуется небольшой уровень тестостерона	Необходимость частого приема с жирной пищей для лучшего всасывания. Существенное колебание уровня тестостерона крови в течение суток
Смесь эфиров тестостерона (тестостерона дигидрионат, тестостерона энантат) (Омнадрен-250, Сустанон)	Внутримышечно, 1 инъекция в 2–3 нед	Препарат короткого действия, возможность быстрой отмены при необходимости	Существенное колебание уровня тестостерона крови в период действия, супрафизиологические пики до 80 нмоль/л через 24–48 ч после инъекции
Тестостерона ундеканат (Небидо)	Внутримышечно, 1000 мг (4 мл) 1 раз в 10–14 нед	Стабильный уровень тестостерона крови	Препарат длительного действия, невозможность быстрой отмены при развитии нежелательных эффектов
Андрогель 1 %	Гель трансдермальный	Стабильный уровень тестостерона крови. Хорошая переносимость. Отсутствует эффект «первого прохождения» через печень, через 2–4 ч после нанесения достигается нормальный уровень тестостерона в крови и поддерживается в течение 24 ч	Местные реакции (крайне редко)

предстательной железы (до лечения: менее 8 баллов по шкале Глисона, Т1–2, ПСА < 10 нг/мл) вопрос о назначении терапии андрогенами должен решаться строго индивидуально не менее чем через год после лечения.

Рак грудной железы также является абсолютным противопоказанием к назначению андрогенов. Андрогены ароматизируются в эстрогены, и при наличии эстрогеновых рецепторов в клетках опухоли применение андрогенов потенцирует рост карциномы.

Терапия тестостероном не приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний *de novo*. У пациентов с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями необходим контроль гемоглобина и гематокрита перед началом терапии и во время нее. Единственными противопоказаниями к лечению андрогенами являются эритроцитоз и тяжелая сердечная недостаточность III–IV стадии по NYHA, при любых других заболеваниях лечение андрогенами возможно.

Несмотря на периодически появляющиеся публикации, не существует корреляции между терапией тестостероном и синдромом обструктивного апноэ во сне. Терапия андрогенами не приводит к возникновению или прогрессированию данного заболевания [28–30].

Побочные действия терапии андрогенами

Терапия андрогенами отличается высокой безопасностью и незначительным количеством побочных эффектов.

Поскольку андрогены ответственны за активность сальных желез, в начале их применения у мужчин с длительным анамнезом гипогонадизма возможно появление акне.

Подавляя продукцию гонадотропинов, инъекционные формы препаратов тестостерона угнетают сперматогенез. Данный эффект является полностью обратимым в течение 3 мес после прекращения терапии. В отношении трансдермальных форм информация ограничена.

Повышение гематокрита > 50 % и гемоглобина более характерно для инъекционных форм. При появлении данного побочного эффекта возможно назначение трансдермальных форм тестостерона.

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими терапию андрогенами

Заместительная терапия андрогенами отличается высоким профилем безопасности, тем не менее, как и при любой другой заместительной гормональной терапии, пациенты в период лечения должны находиться под наблюдением лечащего врача.

Положительное влияние на либидо, настроение и качество жизни отмечается уже после 3 нед терапии, улучшение эректильной функции занимает до 6 мес. Через 12–16 нед лечения начинается уменьшение массы жировой ткани, повышение мышечной массы и силы. Чувствительность к инсулину увеличивается с пер-

вых дней лечения, однако улучшение гликемического контроля становится заметным только через 3–12 мес. Такая же закономерность прослеживается и в отношении показателей липидного спектра крови [31].

План динамического наблюдения представлен в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендации по мониторингу при заместительной терапии андрогенами (в скобках — необязательные исследования на данном сроке)

Обследование	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 1 год	Через 1,5–2 года
Симптомы	✓	✓	✓	✓	✓
Осмотр (масса тела, окружность талии, артериальное давление, грудные железы)	✓	✓	✓	✓	✓
Уровень тестостерона	✓	✓	✓	✓	✓
Гематокрит	✓	✓	(✓)	✓	✓
Пальцевое ректальное исследование или ультразвуковое исследование предстательной железы (у пациентов старше 40 лет)	✓	✓	✓	✓	✓
Уровень ПСА (у пациентов старше 40 лет)	✓	✓	(✓)	✓	✓

Заключение

Заместительная терапия препаратами тестостерона позволяет эффективно устранять симптомы возрастного дефицита андрогенов, что, в сочетании с внедрением удобных форм введения препаратов и хорошим профилем безопасности, способствует все более широкому ее внедрению в клиническую практику.

В соответствии с Рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2014 г., заместительную терапию тестостероном следует начинать с короткодействующих форм (например, Андрогель), переход на пролонгированные формы возможен только после оценки безопасности проводимой терапии и с учетом пожеланий пациента [32].

Трансдермальный гель тестостерона совершил серьезный прорыв в заместительной терапии андрогенами, избавив пациента от необходимости регулярных инъекций или приема таблетированных форм 3 раза в день.

Стабильный уровень тестостерона крови на протяжении лечения снижает риск развития побочных эффектов терапии, а возможность быстрого прекращения лечения и высокий профиль безопасности делают Андрогель препаратом выбора у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bhasin S., Buckwater J.G. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001;22(5):718–31.
2. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):589–98.
3. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):724–31.
4. Mitchell R., Hollis S., Rothwell C., Robertson W.R. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42(5):501–7.
5. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older man are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2737–45.
6. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al.; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55(1):121–30.
7. Gray A., Berlin J.A., McKinlay J.B., Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44(7):671–84.
8. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5):1016–25.
9. 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.
10. Nieschlag E., Behre H., Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
11. Bross B., Javanbakhit M., Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3420–30.
12. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123–35.
13. Khat K.T., Barret-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2(5):675–82.
14. Ringe J., Dorst A. Osteoporose bei Männern. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:943–7.
15. Tracz M.J., Sideras K., Boloña E.R. et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2011–6.
16. Jockenhovel F. Male hypogonadism. Practical aspect of androgen therapy. Bremen: Uni-Med Verga, 2004. Pp. 117–34.
17. Morgentaler A. Male impotence. *Lancet* 1999;354(9191):1713–8.
18. Jain P., Rademaker A.W., McVary K.T. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of meta-analysis. *J Urol* 2000;164(2):371–5.
19. Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6(2):94–9.
20. Lakshman K.M., Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009;4:397–412.
21. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6(1):1–7.
22. Moffat A.D., Zonderman A.B., Metter E.J. et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):5001–7.
23. Alexander J.M., Swerdloff R.S., Wang C. et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. I. Mood and response to auditory sexual stimuli. *Horm Behav* 1997;31(2):110–9.
24. Jockenovel F., Gerhardt S. Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. Bremen: Uni-Med Verlag, 2002.
25. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):280–93.
26. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):899–906.
27. Stattin P., Lumme S., Tenkanen L. et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108(3):418–24.
28. Fernández-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(6):2560–75.
29. Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):29–39.
30. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011;165(5):675–85.
31. European Association of Urology Guidelines 2014. Pp. 788–815.