

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Н.В. Мурашко

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА
ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.4: 577.175.624-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

М 91

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 20.12. 2016

Авторы:

доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н. *Мурашко Н.В.*

Рецензенты:

главный врач УЗ «Городской эндокринологический диспансер», главный
внештатный эндокринолог комитета по здравоохранению Мингорисполкома
Карлович Н. В., к.м.н.

1-я кафедра внутренних болезней БГМУ

Мурашко Н.В.

М 91

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита
тестостерона у мужчин: учеб.-метод. пособие /Н.В. Мурашко.-Минск:
БелМАПО, 2016-20с.

ISBN 978-985-584-105-1

В учебно-методическом пособии обобщены современные представления о
причинах формирования андрогенного дефицита у мужчин, диагностических подходах,
лечебной тактике.

Предназначено для врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей
практики, врачей-урологов.

УДК 616.4: 577.175.624-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-584-105-1

© Мурашко Н.В., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМГ – анти-Мюллеров гормон

АР – андрогеновый рецептор

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МПК – минеральная плотность костной ткани

НП – надпочечники

ОТ – окружность талии

ПРЛ – пролактин

ПСА – простат-специфический антиген

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

Т - тестостерон

ТТГ – тиротропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХБП – хроническая болезнь почек

ВВЕДЕНИЕ

Андрогены играют решающую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций у мужчин. Низкий уровень циркулирующих андрогенов может стать причиной снижения фертильности, развития сексуальной дисфункции, нарушения минерализации костей, снижения мышечной массы и силы, формирования избыточного веса и ожирения, когнитивной дисфункции.

Содержание тестостерона крови у здоровых мужчин снижается с возрастом, что является признаком физиологического старения. В то же время низкий уровень андрогенов у мужчин разного возраста может быть ассоциирован с хроническими заболеваниями, когда назначение заместительной терапии может значительно улучшить качество жизни пациента.

ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Половая дифференцировка начинается между 7-й и 12-й неделями гестации. Недифференцированные гонады развиваются в фетальные яички за счет экспрессии гена SRY - область на коротком плече Y-хромосомы, ответственная за определение пола. Фетальные яички вырабатывают два гормона: тестостерон и анти-Мюллеров гормон (АМГ). Тестостерон необходим для развития Вольфовых протоков, из которых формируются придатки яичка, семявыводящие протоки и семенные пузырьки. АМГ способствует регрессии мюллеровых протоков и опущению яичек в мошонку. Под влиянием интратестикулярного тестостерона, количество гоноцитов на семенной каналец в течение эмбрионального периода увеличивается примерно в 3 раза. Тестостерон необходим для развития предстательной железы, полового члена и мошонки. В этих органах тестостерон превращается в более активный метаболит дигидротестостерон

(ДГТ) с помощью фермента 5α -редуктазы. Фермент отсутствует в яичках, что объясняет, почему применение ингибиторов 5α -редуктазы не оказывает значимое влияние на сперматогенез. Тестостерон и дигидротестостерон оказывают эффект путем активации андрогеновых рецепторов (АР). В тканях полового члена АР исчезают после полового созревания, таким образом, предотвращая его дальнейший рост. Интратестикулярный тестостерон необходим для поддержания процесса сперматогенеза и ингибирования апоптоза герминативных клеток. Концентрации тестостерона внутри яичка в 25-100 раз выше, чем циркулирующие уровни.

Подавление гонадотропинов (например, при введении высоких доз тестостерона) приводит к уменьшению количества сперматозоидов в эякуляте и подавлению сперматогенеза. Тестостерон оказывает свое действие на герминативные клетки не напрямую, а через клетки Сертоли путем экспрессии РА и изменения микросреды семенных канальцев.

Тестостерон метаболизируется в эстрадиол с помощью фермента ароматазы в жировой и костной ткани, предстательной железе. Эстрадиол имеет важное значение для минерализации костной ткани у мужчин.

После рождения мальчика уровни тестостерона крови достигают высоких концентраций в течение нескольких месяцев, затем снижаются до практически неопределяемых значений и остаются такими до пубертата.

Пубертат начинается за 2-3 года до появления половых признаков с растормаживания импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), которая в течение этого времени приобретает необходимую для адекватного ответа гипофиза частоту и амплитуду пульсов. Гипоталамическая область получает регулирующие сигналы из подкорковых структур и коры головного мозга, в том числе и с помощью нейромедиаторов норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, что оказывает влияние на характер импульсной секреции ГРГ.

В ответ на стимуляцию ГРГ в передней доле гипофиза вырабатываются фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий

(ЛГ) гормоны. Сперматогенез находится под контролем ФСГ, который оказывает стимулирующий эффект на клетки Сертоли с обратной связью по уровню пептидов ингибина, активина, фоллистатина, синтезируемых клетками Сертоли. ЛГ контролирует стероидогенез в клетках Лейдига, с обратной связью повышения концентраций тестостерона крови и частично эстрадиола (рисунок 1).

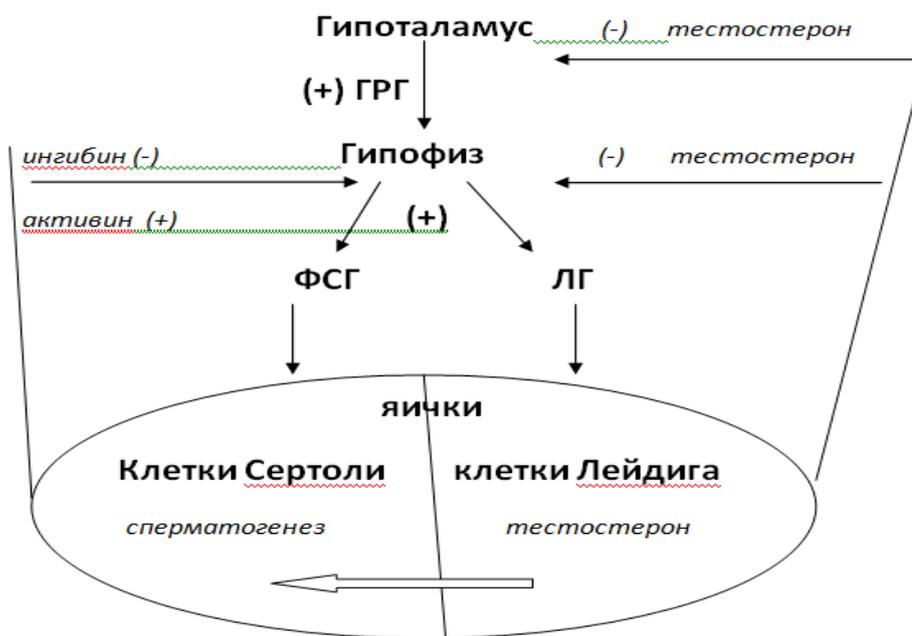


Рисунок 1. – Регуляция оси гипоталамус-гипофиз-яички

Итак, биологические эффекты тестостерона в мужском организме включают стимуляцию пренатальной дифференцировки и развития яичек, полового члена, придатков яичек, семенных пузырьков, предстательной железы; формирование вторичных половых признаков (антропометрические особенности, лобковое оволосение и рост волос на лице по мужскому типу, низкий тембр голоса; стимуляцию и поддержание сексуальной функции (либидо, потенция, сексуальное поведение); поддержание безжировой массы тела и общего веса тела, увеличение размера мышечных клеток; скачок роста в период полового созревания и закрытие зон роста костей; стимуляцию пролиферации костных клеток; стимуляция гемапоэза, увеличение синтеза факторов свертывания, печеночной триглицеридлипазы, сиаловой кислоты,

гаптоглобина; влияние на когнитивную функцию – настроение, память, внимание.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГОНАДИЗМА И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Распространенность гипогонадизма составляет около 6% в общей популяции, в группах риска частота возрастает до 35-50%. Заболевания, ассоциированные с высокой частотой андрогенного дефицита, включают:

- СД 2 типа
- Метаболический синдром
- Обструктивное апноэ во сне
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Остеопороз или переломы при низкой энергетической травме
- Хроническая болезнь почек или гемодиализ
- Болезни печени
- Гемохроматоз
- Бесплодие
- ВИЧ- инфекция
- Наркотическая зависимость
- Алкоголизм
- Опухоль, заболевание, облучение или травма гипофиза
- Синдром гиперпролактинемии
- Лекарственная терапия (опиаты, системные глюкокортикоиды, кетоконазол, химиотерапия, аналоги гонадотропинрилизинг-гормона, антиандрогены, каннабиноиды, спиронолактон, карбамазепин, вальпроат)
- Лечение рака яичек (высокие дозы химиотерапии, адъювантная радиотерапия, орхиэктомия)
- Возраст старше 60 лет

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ГИПОГОНАДИЗМА

Принята классификация в зависимости от уровня нарушения:

первичный гипогонадизм (гипергонадотропный) - нарушение на уровне яичек;

вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) - нарушение на уровне гипоталамус-гипофиз;

приобретенный гипогонадизм - сочетанное нарушение на уровне гипоталамус-гипофиз и яички (Adult – onset hypogonadism);

нечувствительность/резистентность к андрогенам - нарушение на уровне органов-мишеней;

Первичный гипогонадизм

Первичное повреждение яичек сопровождается низкими циркулирующими уровнями тестостерона, нарушением сперматогенеза и повышением секреции гонадотропинов – ФСГ и ЛГ. Наиболее значимыми клиническими формами первичного гипогонадизма являются синдром Клайнфельтера и тестикулярные опухоли. Частота синдрома Клайнфельтера составляет 1:500 мужчин в популяции, в 90% случаев синдром вызван хромосомной абберацией 47XXY. Опухоли яичек - самый частый тип рака у мужчин репродуктивного возраста, 12:100 000 мужчин. Факторами риска для развития опухоли являются крипторхизм, дисгенезия гонад, семейные формы рака герминативных клеток. Около 25% пациентов нуждаются в заместительной терапии после лечения опухоли яичек. Причины первичного гипогонадизма представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Этиология первичного гипогонадизма

<i>Заболевание</i>	<i>Причина дефицита</i>
Неопущение яичка или эктопия	85% идиопатическое
Орхиты	Вирусный или неспецифический
Приобретенный анорхизм	Травма, опухоль, перекрут, воспаление,
Вторичная тестикулярная дисфункция	Лекарства, наркотики, токсическое

Идиопатическая тестикулярная атрофия	Идиопатическое
Врожденная анорхия (оба 1:20,000, одно-1:5000)	Аntenатальный перекрут
Дисгенезия гонад	XY дисгенезия гонад – результат мутации различных генов
46,XY (DSD) мужской псевдогермафродитизм	Нарушение синтеза Т за счет дефекта ферментов (17,20-десмолазы, 17β-гидростероид дегидрогеназы)
46,XX синдром у мужчин (1:10000-20000)	Транслокация сегмента ДНК с Y хромосомы на X хромосому в течение отцовского мейоза
47,XYX синдром (1:2,000)	Незаконченный отцовский мейоз
Синдром Нунан (от 1: 1,000 до 1:5,000)	Генетический дефект
Инактивирующие мутации ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (1:1,000,000 до 1: 20,000)	Мутации – причина недоразвития клеток Лейдига

Вторичный гипогонадизм

Центральный дефект гипоталамической или гипофизарной областей вызывает вторичные нарушения яичек за счет недостаточной стимуляции (низкие значения ФСГ, ЛГ и низкие уровни тестостерона крови). Важно дифференцировать вторичный гипогонадизм с целью своевременного выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области и определения возможности восстановления фертильности при необходимости (при первичном гипогонадизме возможность лимитирована).

Наиболее клинически значимыми вариантами вторичного гипогонадизма являются:

- гиперпролактинемия, причинами которой могут быть пролактин-секретирующая аденома гипофиза (микропролактинома до 1 см в диаметре, макропролактинома более 1 см); прием лекарственных препаратов (антагонисты допамина – фенотиазин, имипрамин, метаклопрамид); хроническая болезнь почек; гипотироз.
- изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (идиопатический).
- синдром Каллмана - гипогонадотропный гипогонадизм в сочетании с гипо- или anosмией, развивается за счет мутации гена молекулы клеточной адгезии на X-хромосоме (KAL-X), при этом нарушается нормальное развитие

обонятельных луковиц и тракта, синтез и секреция ГРГ, клинически проявляется чаще в период пубертата. Частота 1: 10000 мужчин.

Все эти заболевания характеризуются нарушением гипоталамической секреции или действия ГРГ, что приводит к недостаточной стимуляции гипофиза и дефициту ФСГ и ЛГ и далее, вторичной гипофункции яичек.

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Каллмана, которые впервые проявляются в период пубертата, необходимо дифференцировать с конституциональной задержкой полового развития. Другие формы вторичного гипогонадизма представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Этиология вторичного гипогонадизма

<i>Заболевание</i>	<i>Причина дефицита</i>
Синдром гиперпролактинемии	Пролактинома, лекарства, гипотироз, ХБП
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГРГ
Синдром Каллмана	Дефицит ГРГ и anosmia
Вторичный дефицит ГРГ	Системные болезни, токсины, лекарства, наркотики
Гипопитуитаризм	Облучение, травма, инфекции, сосудистые нарушения, врожденный дефект
Прадера-Вилли (1:10,000)	Врожденные нарушения секреции ГРГ
Врожденная гипоплазия НП с гипогонадизмом (1: 12,500)	X-хромосомное рецессивное заболевание, причина – мутация гена DAX1
Синдром Паскуалини	Изолированный дефицит ЛГ

Приобретенный гипогонадизм (Adult-onset hypogonadism)

Приобретенный гипогонадизм - гипоталамо-гипофизарная и/или тестикулярная дисфункция, чаще наблюдается при наличии клинических факторов риска среди мужчин среднего и старшего возраста (40-79 лет). Приобретенный гипогонадизм рассматривается как клинический и биохимический синдром, который характеризуется дефицитом тестостерона с наличием клинических признаков/симптомов и нарушением адекватного компенсаторного ответа гипофиза на низкие уровни тестостерона (уровень

гонадотропинов в нормальных или низко-нормальных значениях). Приобретенный гипогонадизм, таким образом, отличается от классического первичного и вторичного гипогонадизма,

Синдром нечувствительности к андрогенам

Встречается редко, обусловлен дефектом РА с полным, частичным или минимальным нарушением чувствительности к андрогенам. Включает синдром Райфенштайна, бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), дефицит 5 α -редуктазы.

ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Диагноз устанавливается при наличии двух составляющих:

- клинических проявлений и признаков дефицита тестостерона
- низких концентраций тестостерона крови

Клинические проявления и признаки дефицита тестостерона:

- Несостоявшийся/незавершенный пубертат;
- Маленький размер тестикул (нормальный объем яичка у взрослого мужчины составляет 16-25 мл);
- Сексуальные проявления: снижение либидо; снижение частоты утренних эрекций; эректильная дисфункция;
- Инфертильность;
- Соматические проявления: гинекомастия; избыток висцерального жира/ожирение; снижение мышечной массы; снижение мышечной силы; усталость/ потеря энергии; снижение МПК; анемия; приливы; снижение роста волос в андрогенных зонах (лицо, грудь, подмышечная, лобковая области);
- Психологические проявления: депрессивное настроение; частая смена настроения; раздражительность; снижение способности к концентрации; бессонница/нарушения сна.

При осмотре необходимо обращать внимание на наличие висцерального ожирения (ИМТ, ОТ), характер роста волос в

андрогензависимых зонах (снижение скорости роста, потеря), наличие гинекомастии, размеры тестикул (орхидометр, УЗИ), нарушения строения пениса. Последствия остеопороза проявляются только тогда, когда дефицит андрогенов у пациента существует длительный период.

Проявления дефицита тестостерона неспецифичны, они отличаются в порядке появления и тяжести проявления, зачастую неярко выражены и зависят от таких факторов как возраст, общее состояние здоровья, сопутствующие заболевания, применение медикаментов. Не одно из перечисленных проявлений, самостоятельно или в комбинации с другими, не является достаточным для установления диагноза андрогенного дефицита. Тем не менее, анамнез и результаты физикального обследования позволяют предположить наличие андрогенного дефицита у пациента.

Наиболее ранними и частыми проявлениями приобретенного дефицита тестостерона у пациентов, имеющих факторы риска, являются сексуальная дисфункция и утомляемость.

Лабораторная диагностика

Для верификации диагноза необходимо лабораторное подтверждение **низких концентраций** общего тестостерона крови в 2-х определениях при условии соблюдения правил забора крови: проба крови собирается в ранние утренние часы 7.00-10.00 (пик физиологической концентрации тестостерона в крови) строго натощак, с интервалом не менее 10 часов после последнего приема пищи, с исключением алкогольной нагрузки накануне.

Референсные значения общего тестостерона крови у здоровых мужчин Беларуси (интервал в диапазоне 3-97 перцентилей, ДИ 95%) 3,7-10,2 нг/мл.

Согласно международным рекомендациям диагностический уровень общего тестостерона крови для приобретенного гипогонадизма менее 12 нмоль/л, 3,5 нг/мл, 350 нг/дл.

Определение уровня свободного тестостерона (FT, 2 % от общего тестостерона) с использованием равновесного диализа или центрифужной

ультрафильтрации теоретически являются наилучшим показателем воздействия тестостерона на ткани-мишени. Методы являются трудоемкими, требуют много времени, и малодоступны в настоящее время.

Аналоговые методы на основе "прямого" определения свободного тестостерона являются неточными и не имеют преимущества в диагностических целях перед определением общего тестостерона крови в настоящее время.

Дополнительные диагностические тесты:

Повышенные уровни ЛГ и ФСГ используются для идентификации первичных форм гипогонадизма. Другие исследования включают: ПРЛ (гиперпролактинемия); ТТГ (гипотироз); HbA1c (сахарный диабет и предиабет); ферритин и трансферрин (наследственный гемохроматоз); гемоглобин (анемия); креатинин (ХБП); АЛТ и АСТ (заболевания печени); натрийуретический пептид или мозговой натрийуретический пептид (застойная сердечная недостаточность). МРТ при необходимости верификации патологии гипофизарной области.

Диагноз приобретенного гипогонадизма может быть сложной задачей в ситуации, когда при наличии симптомов андрогенного дефицита лабораторные результаты остаются неубедительными. В этом случае приемлема терапия *ex juvantibus* препаратами тестостерона в течение 3 месяцев. Эта концепция была выдвинута Morley (2007), который предложил, что для убедительного диагноза андрогенного дефицита необходима триада: клинические проявления, низкий уровень общего тестостерона крови и положительный ответ на лечение.

Итак, диагноз андрогенного дефицита устанавливается при наличии двух признаков:

1. клинические проявления и симптомы гипогонадизма;
2. низкие концентрации общего тестостерона крови в 2-х определениях

3. в случае предполагаемого приобретенного гипогонадизма, когда при наличии клинических проявлений лабораторное подтверждение гипогонадизма сомнительно (низко-нормальные (пограничные) значения тестостерона крови), после исключения противопоказаний оправдано назначение препаратов тестостерона сроком на 3 мес:

- а) отсутствие эффекта – диагноз не подтверждается,
- б) положительная динамика клинических проявлений – диагноз устанавливается, продолжается заместительная терапия.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

1. Наличие клинических проявлений и симптомов гипогонадизма, оценка факторов риска;
2. Определение уровня общего тестостерона крови в 2-х исследованиях.

В зависимости от полученного лабораторного результата:

А. Уровень общего тестостерона крови в пределах нормальных значений – диагноз исключается.

В. Уровень общего тестостерона крови низкий в 2-х исследованиях – устанавливается диагноз гипогонадизма, проводится дополнительное исследование с целью дифференциального диагноза уровня нарушения: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, УЗИ тестикул.

- высокие значения ФСГ, ЛГ - гипергонадотропный гипогонадизм, определение кариотипа для исключения синдрома Клайнфельтера;

- низкие или низко-нормальные значения ФСГ, ЛГ: для подтверждения диагноза гипогонадотропного гипогонадизма уточнить наличие патологии гипофизарной области - МРТ – гипофиза, наличие болезней накопления (ферритин), наличие дисфункции других тропных гормонов (свободный Т4, клинические и лабораторные признаки гипокортицизма);

С. Низко-нормальные или нормальные значения ФСГ, ЛГ, пограничные (низко-нормальные) значения общего тестостерона, отсутствие патологии гипофиза, наличие факторов риска – назначение тестостерона сроком на 3

месяца после исключения противопоказаний: положительная динамика клинических проявлений – диагноз приобретенный гипогонадизм, решение вопроса о продолжении заместительной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

- базальный уровень ПСА крови выше 4 нг/мл
- рак грудных желез у мужчин
- тяжелое апноэ во сне
- инфертильность на фоне нормальных циркулирующих уровней тестостерона
- гематокрит выше 50%
- гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Целью заместительной терапии тестостероном является исчезновение клинических проявлений и достижение эугонадальных уровней тестостерона крови, соответствующих примерно средним значениям здоровых молодых мужчин (14 – 17,5 нмоль/л). В практических рекомендациях Общества эндокринологов указываются целевые значения уровня общего тестостерона крови 4,0-7,0 нг/мл (400-700 нг/дл) или 14-24 нмоль/л.

Учитывая большую вариабельность значений тестостерона между индивидуумами в популяции, первичной целью терапии является именно улучшение клинической картины, которое может быть достигнуто у пациента на более высоких или низких сывороточных концентрациях гормона.

Препараты для заместительной терапии включают короткодействующие инъекционные формы тестостерона (энантат, ципионат, пропионат, смесь эфиров), пероральный тестостерона ундеканат, трансдермальные пластыри, трансдермальный гель 1%, трансдермальных

крем. Выбор препарата должен быть сделан совместно с пациентом после обсуждения эффективности, безопасности, переносимости, доступности, стоимости препарата и предпочтений пациента.

Пероральные формы тестостерона:

Тестостерона ундеканоат (*Андриол*): рекомендация по дозированию согласно инструкции 120-160 мг/сут, поделенные на 2 приема. Максимальная изученная суточная доза 240 мг/сут. Капсулы должны приниматься с едой, поскольку биодоступность препарата, когда он принят натощак, минимальна. В отличие от препаратов метилтестостерона (запрещенных к применению FDA), применение тестостерона ундеканоата не вызывает повреждения печени, что доказано в 10-летнем наблюдении заместительной терапии.

Внутримышечные инъекционные формы тестостерона:

Внутримышечные инъекции эффективно восстанавливают сывороточные уровни тестостерона. Тем не менее, на фоне введения эфиров тестостерона могут отмечаться высокие постинъекционные пики концентраций гормона в крови с последующим падением ко времени следующей инъекции. Пики могут соответствовать супрафизиологическим концентрациям, а спад – субфизиологическим, что может оказывать неблагоприятный эффект на настроение пациента, уровень энергии, сексуальную функцию и самочувствие. В этом контексте является целесообразным проведение контрольных исследований уровня тестостерона крови в середине периода между инъекциями. Препараты:

Тестостерона энантат (*Деластерил, Тестовирон, Т депо*) -200-400 мг каждые 2-4 недели

Смесь эфиров тестостерона (*Омнадрен 250*) - 250 мг каждые 3-4 недели

Тестостерона ундеканоат (*Небидо*) 1000 мг с интервалом 8-12 (10-14) недель (подбор интервала между инъекциями по инструкции)

Трансдермальный пластыри:

Долговременные исследования доказали, что ежедневные аппликации пластыря с тестостероном восстанавливают концентрации гормона в крови у большинства пациентов. Рекомендуемая стартовая доза - один пластырь 5 мг или два по 2,5 мг на ночь. Пластырь виден, что может вызывать чувство неудобства у некоторых пациентов. Каждый раз пластырь необходимо наклеивать на сухую чистую, не подвергающуюся давлению поверхность, ежедневно меняя место нанесения пластыря для минимизации раздражения кожи. Интервал между аппликацией пластыря на одно и то же место должен быть не менее 7 дней. Раздражение кожи – достаточно частый побочный эффект терапии. Уменьшить реактивные реакции кожи можно с помощью предварительной обработки места наклеивания пластыря кремом, содержащим глюкокортикоиды, или обработкой кремом участка кожи сразу после снятия пластыря.

Андродерм 2,5 – 7,5 мг ежедневно (кожный), Тестодерм 10-15 мг ежедневно (скротальный).

Трансдермальный гель:

Рекомендованная стартовая доза 1% трансдермального геля тестостерона 5 г (50 мг тестостерона), которую необходимо наносить утром на чистую, сухую, не поврежденную кожу предплечья, плеча или передней брюшной стенки. Долговременное исследование 227 мужчин с гипогонадизмом, рандомизированных на применение 5 г или 10 г геля тестостерона показало, что в каждой из групп около 30% пациентов нуждались в коррекции дозы (увеличение с 5 до 10 г или наоборот, снижение с 10 г до 5 г), но ни одному из пациентов не потребовалась доза выше 10 г (эквивалентно 100 мг тестостерона). Гель в большинстве случаев хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в виде кожных реакций наблюдаются примерно у 6%. Трансдермальный гель может быть перенесен на кожу другого человека при тесном контакте. Рекомендуется после нанесения геля на кожу одеть рубашку для предотвращения такого переноса.

Дети и беременные женщины должны избегать контакта с гелем, поскольку есть риск вирилизации ребенка или плода.

Андрогель 50-100 мг ежедневно

Зарегистрированные в «Реестре лекарственных средств Республики Беларусь» препараты тестостерона:

Торговое наименование	Производитель	Дата регистрации	Срок действия	Оригинальное
АНДРОГЕЛЬ	<i>Besins Manufacturing Belgium S.A., Бельгия</i>	08.10.2012	08.10.2017	оригинальное
НЕБИДО	<i>Bayer Pharma AG, Германия</i>	27.07.2016	бессрочно	оригинальное
ОМНАДРЕН 250	<i>Pharmaceutical Works Jelfa S.A., Польша</i>	31.03.2015	31.03.2020	генерик

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

- ✓ Оценка состояния предстательной железы: ректальное пальцевое исследование исходно, каждые 6-12 мес (УЗИ предстательной железы, биопсия при необходимости);
- ✓ Определение уровня простат-специфического антигена крови: исходно, 4 раза в течение 1-го года лечения, затем ежегодно (повышение в динамике на 0,7-0,9 нг/мл в год – назначение дообследования);
- ✓ Общий анализ крови: целевой уровень гемоглобина не выше 180 г/л, гематокрита - 42-52%: каждые 6 мес первые 1,5 года, затем ежегодно;
- ✓ Липидограмма: исходно, через 6 мес, ежегодно
- ✓ Определение АСТ, АЛТ: исходно, через 6 мес, раз в год при отсутствии жалоб;
- ✓ Состояние грудных желез: ежегодно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Kliesch S., Punab M., de Ronde W. Guidelines on Male Hypogonadism// European Association of Urology 2013
2. Khera Mohit, Broderick Gregory A., Culley C. Carson III, Dobs Adrian S., et al.; Adult-Onset Hypogonadism//Mayo Clin Proc. - 2016. - 91(7). – p. 908-926
3. Miner M, Barkin J, Rosenberg MT Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy// The Canadian Journal of Urology. – 2014. - 21(3). – p. 39-54
4. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al.; Canadian Men’s Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in adult men: clinical practice guideline// CMAJ. - 2015. - DOI:10.1503/cmaj.150033.
5. Morley JE. The diagnosis of late life hypogonadism//Aging Male. – 2007. - 10(4). – p. 217-220
6. Rajib K Bhattacharya, Mohit Khera, Gary Blick, Harvey Kushner, Martin M Miner Testosterone replacement therapy among elderly males: the Testim Registry in the US (TRiUS)// Clinical Interventions in Aging. – 2012. -7. – p. 321 – 330
7. Оценка андрогенного статуса здоровых мужчин трудоспособного возраста и рисков дефицита тестостерона : отчет о НИР /Бел. мед. акад. последипл-го образ-я ; рук. Н.В. Мурашко. – Минск, 2016. – 42с. - № госрегистрации 20143154

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	4
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГОНАДИЗМА И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА	7
КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ГИПОГОНАДИЗМА	8
ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА	11
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН	14
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ	15
ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	15
ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ	18
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	19

Учебное издание

Мурашко Наталья Валентиновна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.В. Мурашко

Подписано в печать 20. 12. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,16 Уч.- изд. л. 0,95. Тираж 50 экз. Заказ 286.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.