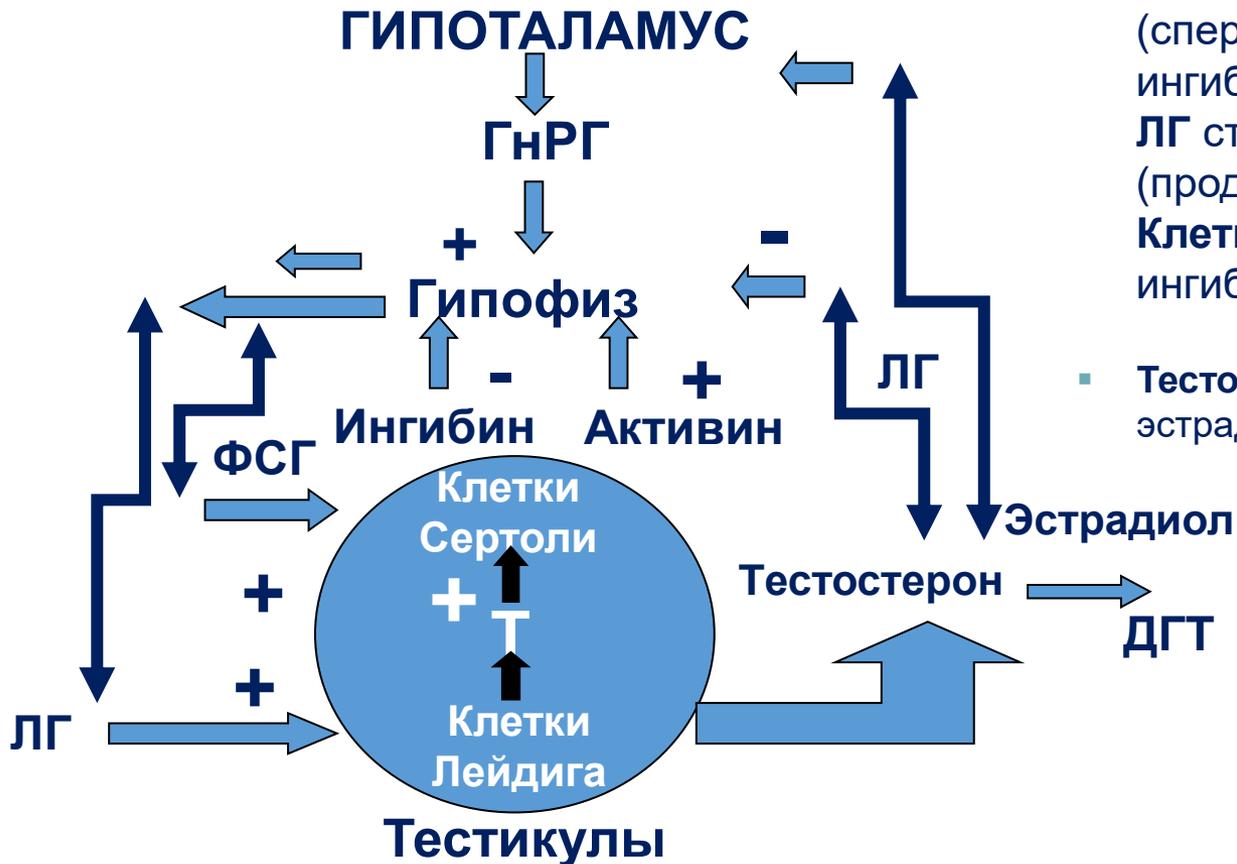


Андрогенный дефицит в терапевтической практике

Доц. Остроухова Е. Н.

Регуляция репродуктивной функции

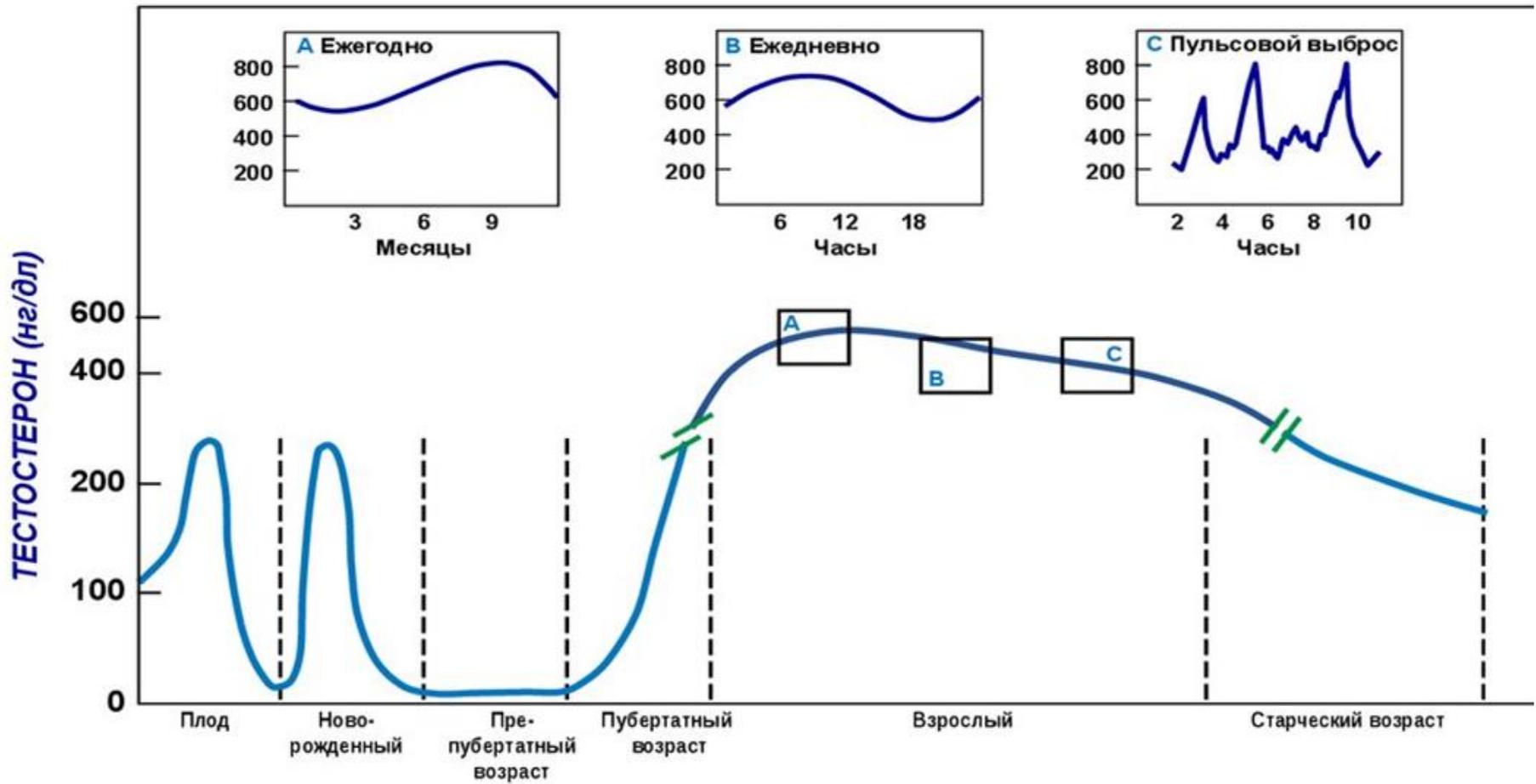
Нейротрансмиттеры (норадреналин, серотонин, дофамин, опиоидные пептиды) регулируют секрецию **гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)**, обеспечивающего волнообразную секрецию **лютеинизирующего гормона (ЛГ)**, затем секретруется **фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**.



ФСГ стимулирует клетки Сертоли (сперматогенез), регулируется ингибином
ЛГ стимулирует клетки Лейдига (продукция тестостерона)
Клетки Сертоли продуцируют ингибин.

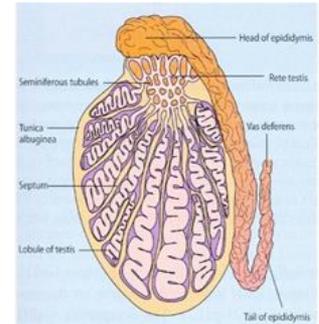
- Тестостерон трансформируется в эстрадиол и дегидротестостерон

Концентрация тестостерона: возрастные, сезонные, суточные и пульсовые колебания.



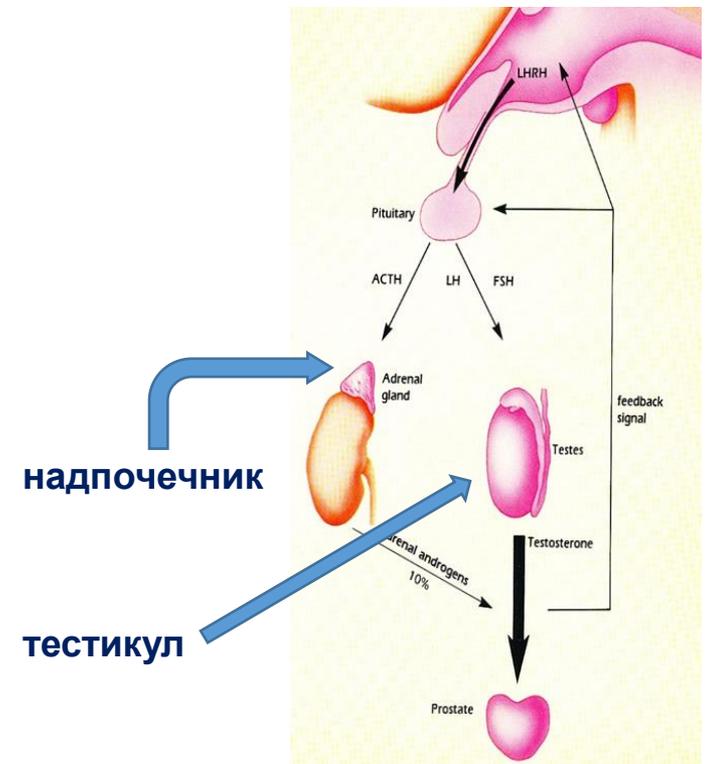
Источники тестостерона в организме мужчины

Тестикулы имеют 2 функции:
экзокринную – сперматогенез;
эндокринную – стероидогенез;

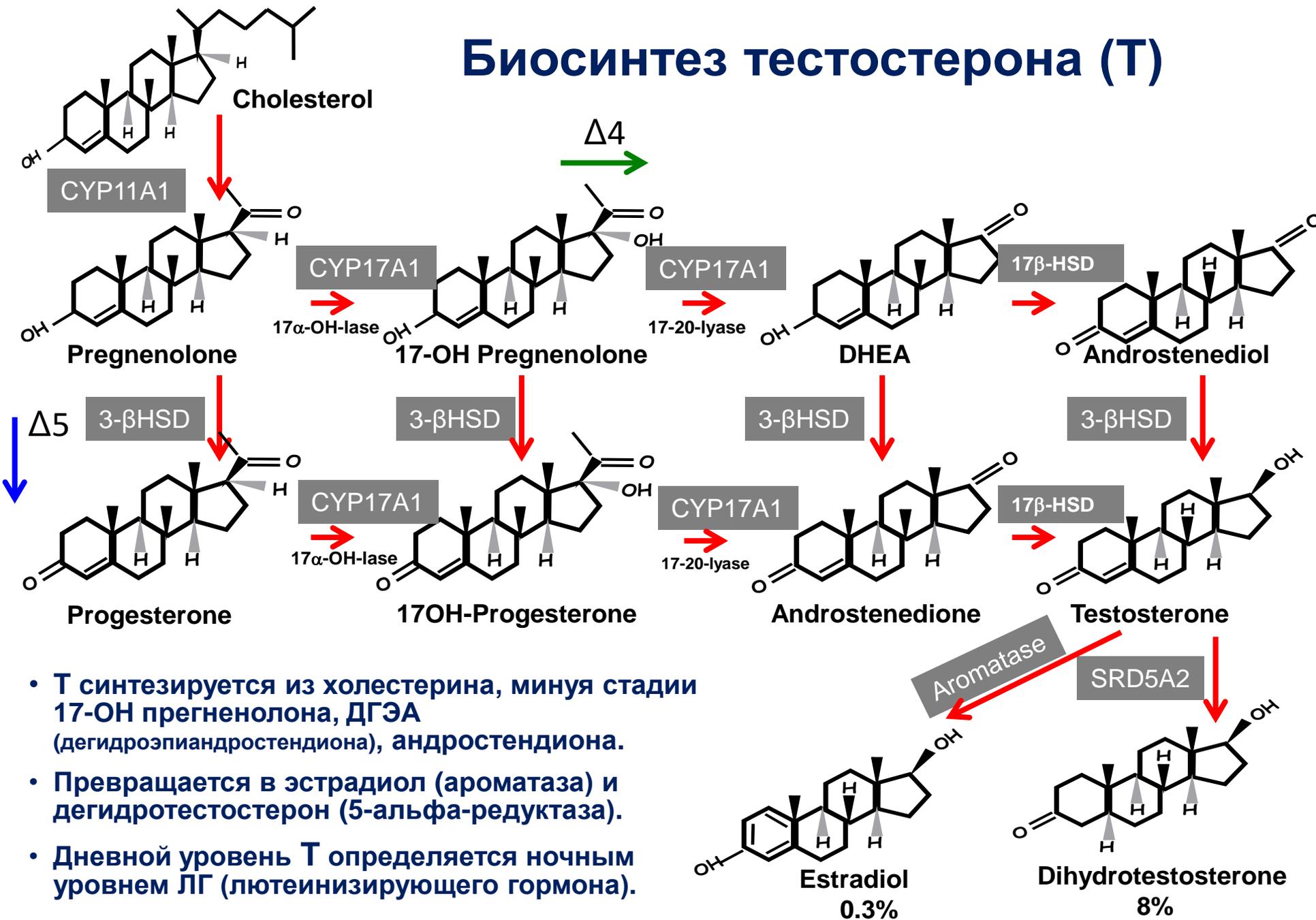


2 источника тестостерона:

- **Надпочечники : 10 %**(в коре – сетчатая субстанция)
- **Яички : 90%** в клетках Лейдига (у взрослых мужчин ежедневно из холестерина продуцируется 5-7 мг тестостерона)

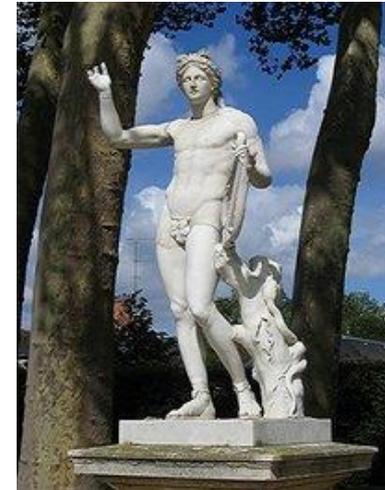


Биосинтез тестостерона (Т)



- Т синтезируется из холестерина, минуя стадии 17-ОН прегненолона, ДГЭА (дегидроэпиандростендиона), андростендиона.
- Превращается в эстрадиол (ароматаза) и дегидротестостерон (5-альфа-редуктаза).
- Дневной уровень Т определяется ночным уровнем ЛГ (лютеинизирующего гормона).

Транспорт тестостерона



ГСПГ* - глобулин, связывающий половые гормоны – синтезируемый печенью белок, который соединяется с тестостероном, дигидротестостероном (ДГТ) и эстрадиолом (эстрогеном) и транспортирует их в кровь в метаболически неактивной форме.

Действие тестостерона и его метаболитов

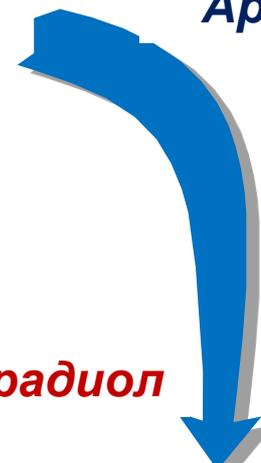
5 α -редуктаза

Тестостерон

Ароматаза



ДГТ



Эстрадиол

Рецепторы к андрогенам

Рецепторы к эстрогенам

Половая дифференцировка

Вторичное оволосение

Продукция жира

Простата

Половая дифференцировка

Мышцы/Кости

Эритропоэз

Психотропное действие

Потенция/либидо

Липидный профиль

Костная ткань

Закрытие эпифизов

Психотропное действие

Метаболизм липидов

Простата

Андрогены и мозг

- У тестостерона выявлены нейропротективные свойства, в том числе и у женщин.
- Развитие болезни Альцгеймера у очень пожилых пациентов (старше 80 лет) ассоциировано с более низкими уровнями и андрогенов и эстрогенов.
- Более высокие уровни тестостерона в плазме у предклиматерических женщин были связаны с лучшей способностью решать задачи, требующие пространственных и математических способностей.

Предполагается, что андрогены могут проявить независимую защитную роль в профилактике слабоумия

Органы мишени тестостерона



Эффект гормона зависит от 3 факторов:

Концентрация гормона

Количество рецепторов на клетках-мишенях

Аффинность гормона к рецептору

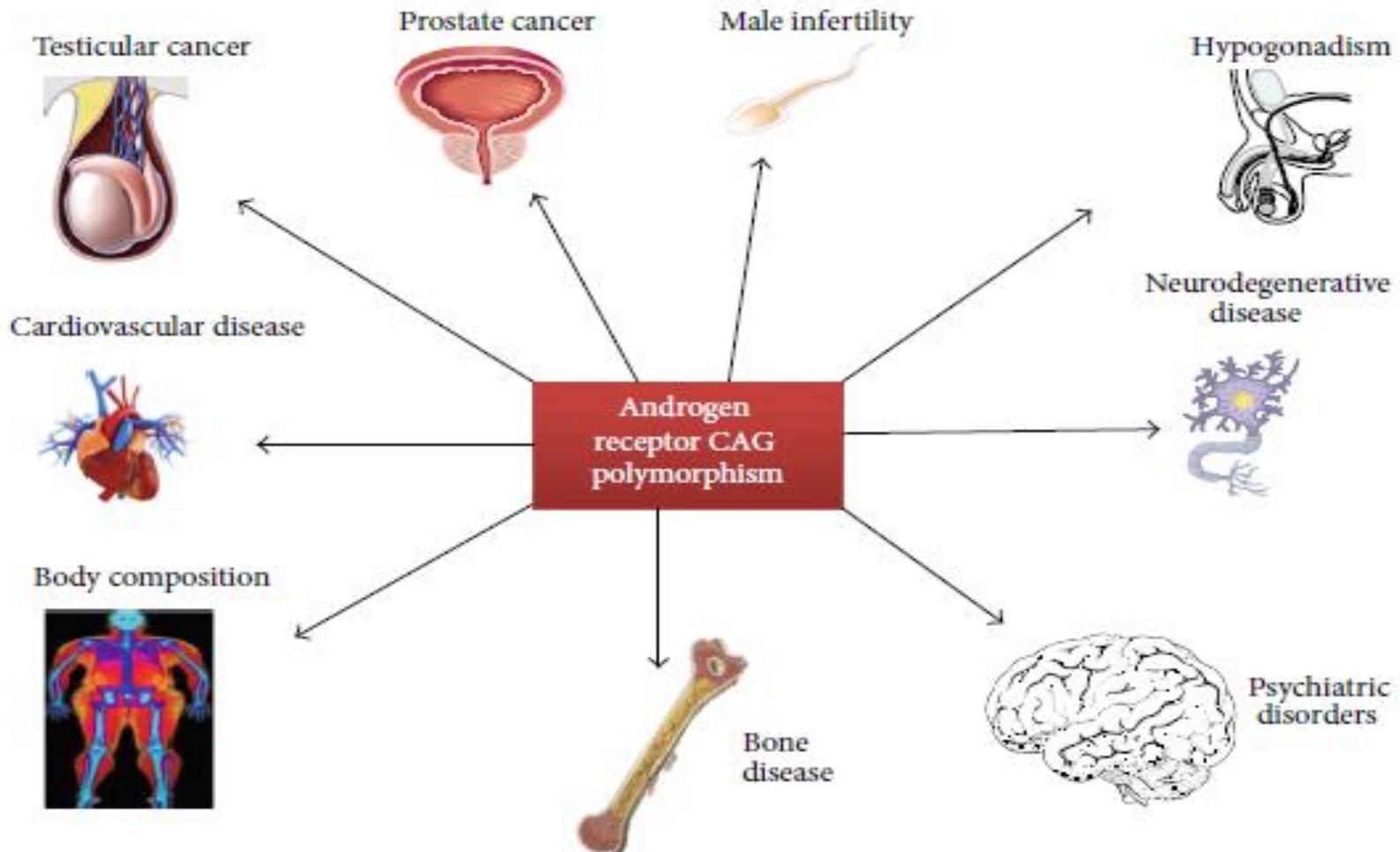
Андрогенные рецепторы на клетках-мишенях

Действие Т реализуется через андрогенные рецепторы (AR). AR присутствуют в клетках семенников, простаты, кожи, нервной системы и др. AR определяют чувствительность к андрогенам.

Эффекты, реализуемые через AR, многочисленны - ОТ дифференцировки пола в эмбриогенезе, регуляции сперматогенеза, прогрессирования рака и ДГПЖ, симптоматики гипогонадизма ДО влияния на углеводный и липидный обмены, минеральную плотность костной ткани, эндотелий сосудов и даже психосоциальные аспекты личности.

Клинические эффекты CAG полиморфизма AR

Увеличение числа CAG повторов - ассоциировано с протективным эффектом в отношении Ca простаты у людей старше 45 лет



International Journal of Endocrinology

Из архива А.Ю. Бабенко

Определение, распространенность и классификация гипогонадизма

Определение

- Гипогонадизм у мужчин - клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона (нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам - синдром тестикулярной феминизации*), который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз.

***Синдром тестикулярной феминизации –**

врожденные эндокринные нарушения полового развития, вызванные мутацией гена SRY , отвечающего за AR.

Классификация гипогонадизма

- ❖ **Первичный гипогонадизм** – первичная недостаточность яичек (низкий тестостерон и высокие ЛГ/ФСГ)
- ❖ **Центральный гипогонадизм** – первичный дефект в гипофизе или гипоталамусе (низкий Т и низкий/нормальный ЛГ/ФСГ).
- ❖ **Гиперпролактинемия**
- ❖ **Андрогенрезистентные состояния** - неспособность тканей ответить на Т из-за нечувствительности к рецепторам андрогенов или нарушения синтеза ДГТ (дефицит 5-альфа-редуктазы и генов, ее кодирующих - SRD5A1,SRD5A2).
- ❖ **Вторичные андрогендефицитные состояния:**
- ❖ Синдром дефицита андрогенов у пожилых
- ❖ Синдром дефицита андрогенов при метаболических расстройствах

Эпидемиология

Распространенность возрастного гипогонадизма:

- 10–15% мужчин в возрасте от 30 до 40 лет,
- 15–25% мужчин от 40 до 50 лет
- более 30–40% мужчин старше 50 лет

Распространенность гипогонадизма при ожирении:

- 25–30% при ожирении 1-й степени,
- 90–100% при ожирении 3-й степени.

Андрогенный дефицит – снижение уровня тестостерона (Т) в крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками, возникающий вследствие возрастных, метаболических или ятрогенных нарушений у взрослых или стареющих мужчин

Снижение уровня Т
в процессе старения

Снижение уровня Т, ассоциированное
с хроническими заболеваниями

Гипогонадизм

ГИПЕРгонадотропный
первичный

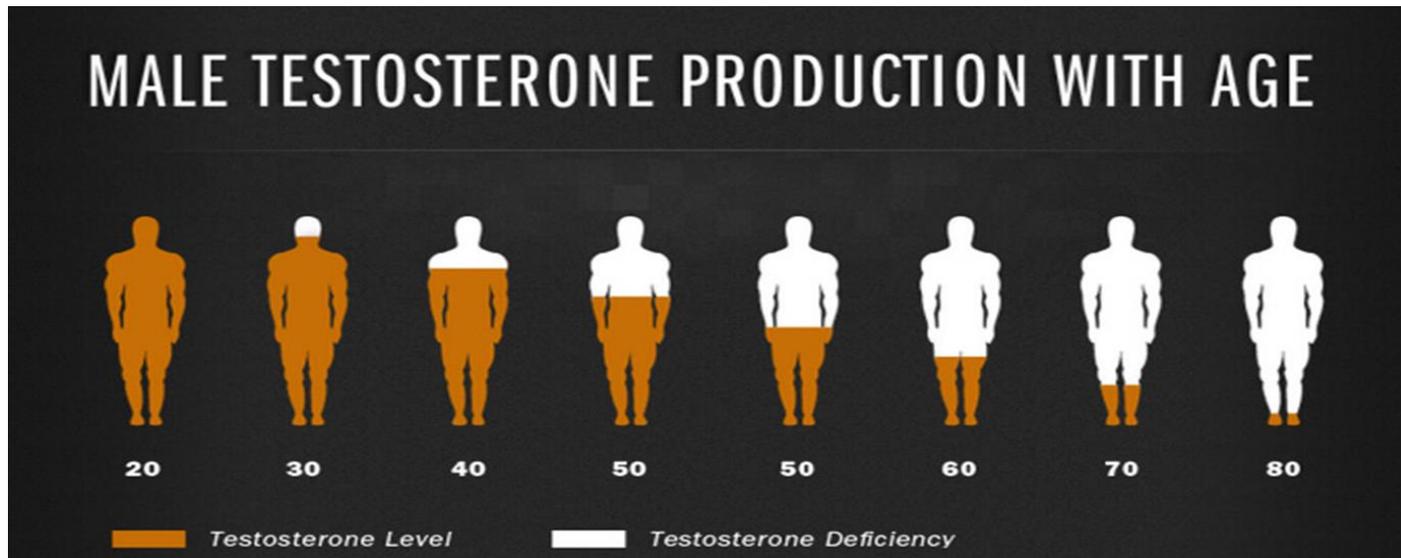
ГИПОгонадотропный
вторичный

Тестостерон ↓ ЛГ ↑ ФСГ ↑

Тестостерон ↓ ЛГ ↓ ФСГ ↓

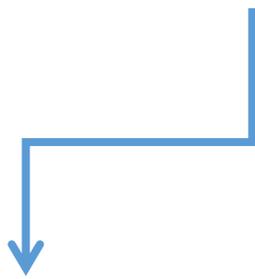
N ↑ N ↑

Другие формы
гипогонадизма



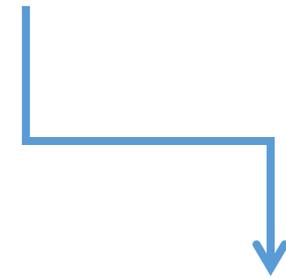
ГИПЕРГонадотропный гипогонадизм

Тестостерон ↓ ЛГ ↑ ФСГ ↑



Врожденный:

- Дисгенезия гонад
- Генетические аномалии:
 - синдром Клайнфельтера (47XXY)
 - синдром Noonan
 - синдром XX-maley мужчин (46XX)*
 - Крипторхизм (поздно леченный)
 - анорхизм



Приобретенный:

- Травмы яичек
- Облучение, химиотерапия
- Хронические заб-ния (ХПН, цирроз)
- Аутоиммунный

Транслокация генов, ответственных за закладку и формирование в раннем эмбриональном периоде мужских половых органов, с Y-хромосоме на X-хромосому.*

Первичный гипогонадизм

Врожденный

- Синдром Клайнфельтера
- 46,XY/XO кариотип, микроделеция в длинном плече Y хромосомы
- Мутации рецептора ЛГ или ФСГ
- Миотоническая дистрофия
- Синдром Нунан (мужской Тернер)
- Двусторонняя анорхия (синдром “исчезнувших яичек”)
- Аплазия (гипоплазия) клеток Лейдига

Нарушение биосинтеза андрогенов (внутриутробное нарушение врилизации):

- а) дефект 17- α -гидроксилазы,
- б) 17 β -гидрокситероиддегидрогеназы,
- в) 20,22-десмолазы

Рис. 1. Синдром Клайнфельтера

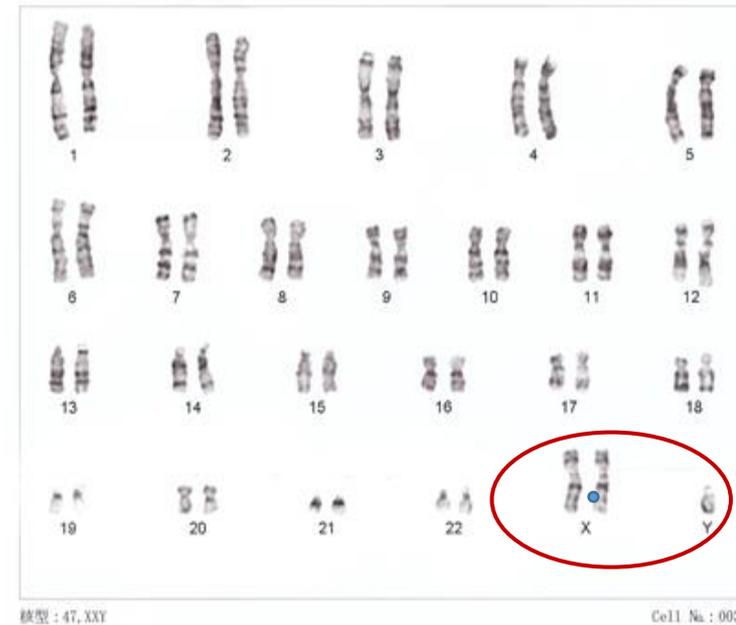
а) пациент 27 лет



Примечание. Обращает внимание наличие гинекомастии, абдоминального ожирения, “высокая талия”, гипоплазии яичек и лобкового оволосение по женскому типу.

Синдром Клайнфельтера: генетика

Синдром Клайнфельтера — генетическое заболевание. Клиническая картина синдрома описана в 1942 году в работах Гарри Клайнфельтера и Фуллера Олбрайта. Генетической особенностью этого синдрома является разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетаний (мозаицизм).



Несколько типов полисомии по хромосомам X и Y у лиц мужского пола:
47 XXY; 47 XYY; 48 XXXY; 48 XYYY; 48 XXYY; 49 XXXXY; 49 XXXYY.

Наиболее распространён синдром Клайнфельтера (47, XXY).

Общая частота его колеблется в пределах 1 на 500—700 новорождённых мальчиков, что делает данный синдром первым по частоте встречаемости среди хромосомных болезней.

ГИПОГонадотропный гипогонадизм

Врожденный:

- Патология гипоталамуса:

- 1) Врожденная недостаточность ГнРГ:

- а) с нормальным чувством запаха (мутации ГнРГ),

- б) с гипосмией или anosmией - синдром Каллмана (мутации *Kal1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*),

- в) Лоуренс-Муна-Бидля синдром,

- г) церебральная атаксия,

- д) синдром Прадера-Вилли,

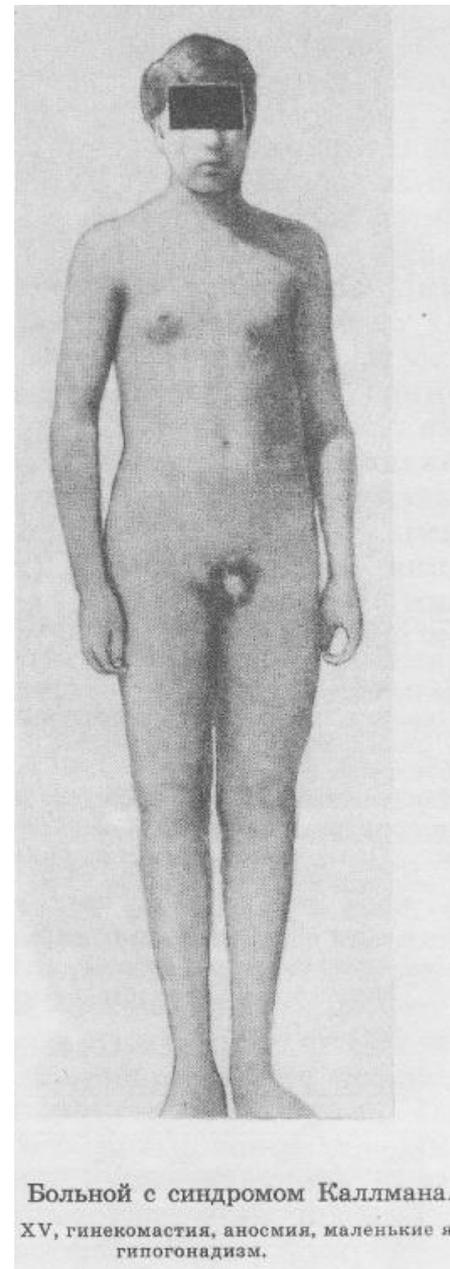
- е) аномалии развития, в частности мутации *Dax1*, *GPR54*,

- Патология гипофиза

- Биологически неактивный ЛГ (мутации β -субъединицы).

- Изолированная недостаточность ЛГ (фертильный евнух, синдром Паскуалини)

- Нарушения процессинга или секреции гормонов (мутации *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *PROP-1* и *PcГнРГ*)



Синдром Каллмана

Наследственная аномалия, характеризуется сочетанием **гипогонадотропного гипогонадизма с расстройствами обоняния** (аносмия или гипоосмия) и недостаточной секрецией гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Низкий уровень ЛГ и ФСГ ведёт к развитию вторичного (центрального) гипогонадизма.

В 1944 году Franz Josef Kallmann и соавт. в работе «Генетические аспекты первичного евнухоидизма» описали синдром задержки или отсутствия полового развития и anosмией. После идентификации ГнРГ было показано, что селективная недостаточность ЛГ и ФСГ является следствием изолированного дефицита секреции именно этого гормона.

У пациентов выявлены дефекты гена, контролирующего миграцию гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и в гипоталамус.



ГИПОгонадотропный гипогонадизм

✓ Центральный гипогонадизм

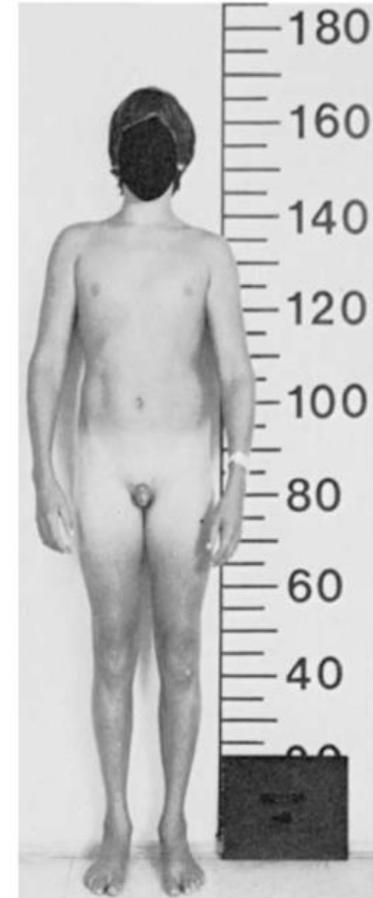
✓ Приобретенный:

Болезни гипоталамуса

- ✓ Поражение ножки гипофиза (ГнРГ не достигает гипофиза)

Болезни гипофиза (снижение секреции ЛГ, ФСГ)

- ✓ опухоли (краниофарингиома, глиома),
- ✓ гранулематозы (саркоидоз, гистиоцитоз X),
- ✓ нейроинфекции,
- ✓ черепно-мозговая травма,
- ✓ ятрогения (операция, лучевая терапия)
- ✓ гемохроматоз
- ✓ инфекции (туберкулез, сифилис, токсоплазмоз),
- ✓ инфаркт (синдром Шихана, ангиопатия, ЧМТ)
- ✓ сосудистые заболевания (аневризма внутренней сонной артерии),
- ✓ аутоиммунный гипогонадизм



Другие формы гипогонадизма

Встречаются при ожирении (метаболическом синдроме), сахарном диабете и у пожилых мужчин (*возрастной гипогонадизм*).

Наблюдается

- уменьшение числа клеток Лейдига, их чувствительности к гонадотропинам, уменьшение скорости кровотока в яичках (компонент первичного гипогонадизма)
- гипоталамо-гипофизарное истощение, уменьшение амплитуды и частоты выбросов ЛГ с нарушением отрицательной обратной связи (компонент вторичного гипогонадизма).

Кроме того, у пациентов отмечается повышение концентрации ГСПГ вследствие чего происходит снижение свободного, биологически активного тестостерона, что дополнительно ухудшает течение гипогонадизма.

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

Смешанные формы гипогонадизма

Лечение аналогами ГнРГ

Злоупотребление стероидами

Хронический прием глюкокортикоидов

Опиаты

Острые заболевания

Хронические заболевания

Анорексия невроза

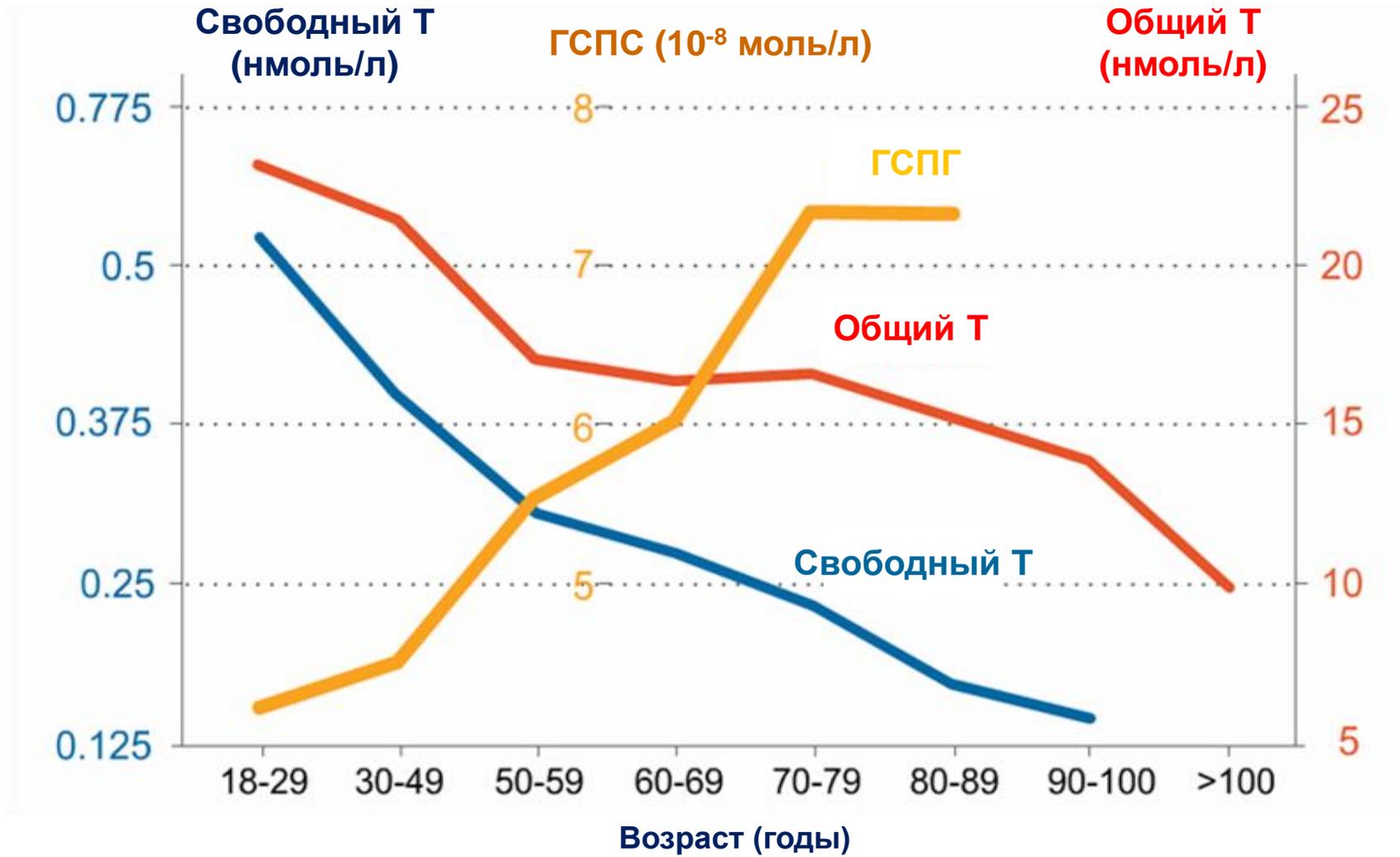
Сахарный диабет

Ожирение

Возрастной дефицит андрогенов



Возрастной дефицит андрогенов



Триада симптомов

- Снижение либидо
- Нарушение эрекции
- Снижение уровня общего и/или свободного тестостерона



Рис. 14.3. Пациент 68 лет с ВАД. У пациента наблюдается увеличение количества жировой ткани (абдоминальное ожирение), уменьшение мышечной массы, сухость кожи, лобковое оволосение по женскому типу

Клинические проявления и диагностика гипогонадизма

Данные анамнеза

- использование медикаментов
- аносмия или гипоосмия
- врожденные дефекты, крипторхизм
- наследственность по гипогонадизму
- травма яичек, хирургия яичек
- химио- или лучевая терапия
- проф.вредности
- симптомы опухоли гипофиза
- инфертильность
- остеопороз, атравматичные переломы, особенно у молодых мужчин

Проявления гипогонадизма

Симптомы и признаки

а. При развитии - 1-й триместр Gr. Неопределенность гениталий

б. При развитии - 3-й триместр Gr. Микропения

с. Развитие до пубертата

- 1) Отсутствие оволосения по мужскому типу
- 2) Низкая мышечная масса и сила
- 3) Инфантильность гениталий и простаты
- 4) Евнухоидное телосложение
- 5) Низкая плотность кости
- 6) Высокий голос
- 7) Гинекомастия

д. Развитие после пубертата

- 1) Уменьшение роста волос
- 2) Гиноидная фигура
- 3) Снижение мышечной массы и силы
- 4) Увеличение жировой массы
- 5) Гинекомастия
- 6) Гипотрофия яичек
- 7) Снижение либидо
- 8) Эректильная дисфункция
- 9) Уменьшение энергии и интереса к жизни;

Данные физикального обследования

- характер и выраженность оволосения (с учетом расы)
- наличие и степень гинекомастии
- наличие галакторреи
- размер и консистенция яичек (см. табл.)
- размер пениса (до пубертата: длина 4-8 см, ширина - 2см; у взрослых - длина 10-17см, ширина больше 3см)
- пропорции тела (расстояние от макушки до лобка/от лобка до пола в норме >0,92)
- пальпация простаты

Размер яичек в норме

Возраст	Объем по тестомеру	Длина
Препубертат	3-4 мл	< 2 см
Перипубертат	4-15 мл	> 2 см
Взрослые	20-30 мл	4,5-6,5 см

Сходство между возрастными проявлениями и симптомами гипогонадизма

Гипогонадизм

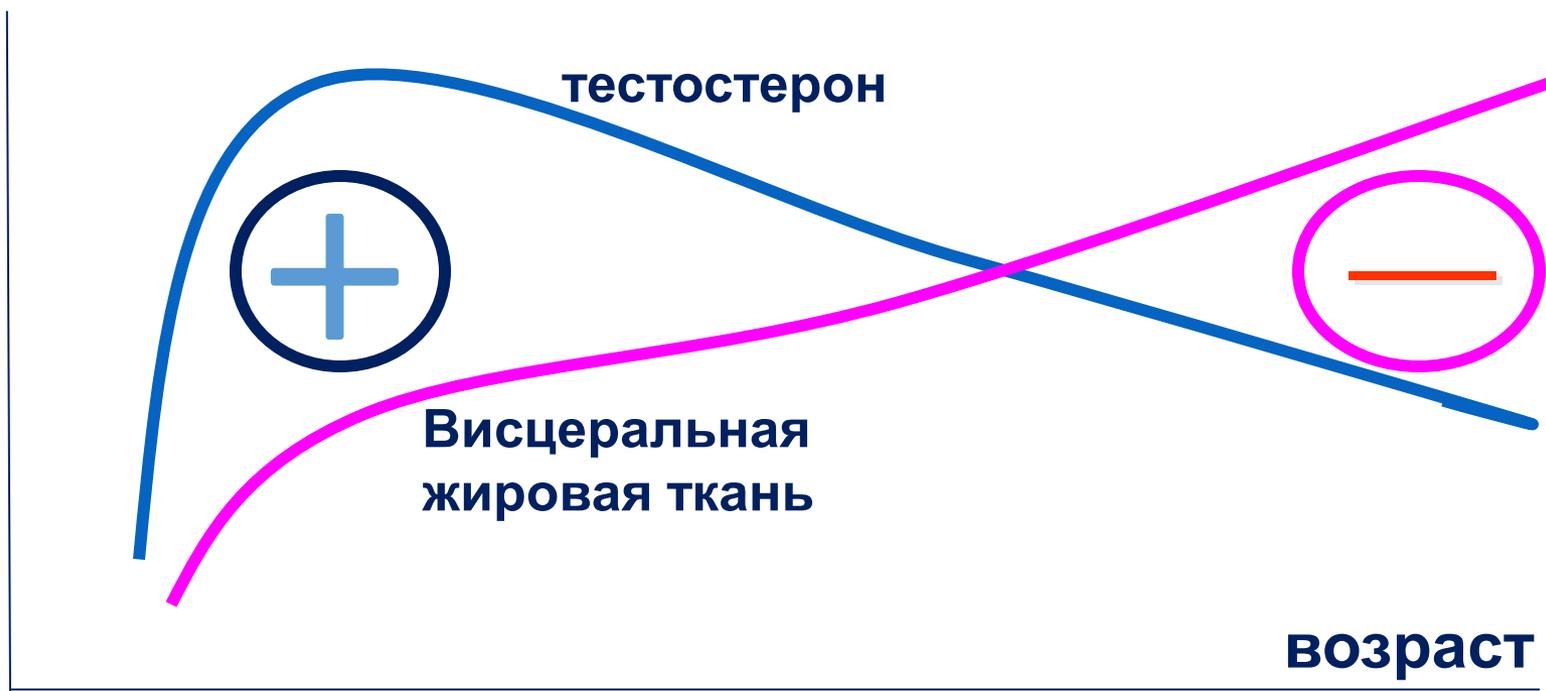
↓ мышечной массы тела и силы
↑ количества жира - висцеральное ожирение
↓ минеральной плотности костей (остеопороз), переломы при небольшой травме
↓ либидо и сексуальной активности; эректильная дисфункция,
↓ выраженности ночных эрекций
Изменения настроения, утомляемость и раздражительность
Нарушения сна
Метаболический синдром
Снижение когнитивных способностей

Возрастные изменения

↓ мышечной массы, ↑
жировой массы
↓ минеральной плотности
кости
↓ энергии
↓ либидо
Депрессия, плохое
настроение

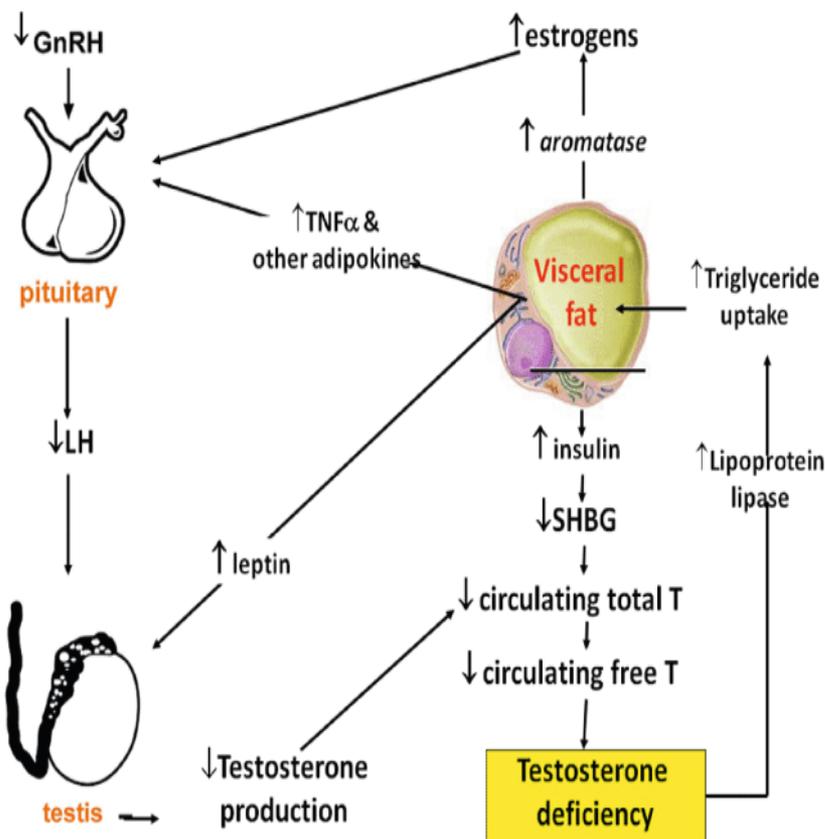
Заключение

- Низкий тестостерон может вызывать инсулинорезистентность путем нарушения регуляции метаболизма жирных кислот.
- Уровень андрогенов играет важную роль в определении факторов риска СС заболеваний.
- Полиморфизм САG-повторов в гене AR определяет жировую массу тела и уровень инсулина в крови.



ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОЖИРЕНИЕМ И УРОВНЕМ ТЕСТОСТЕРОНА

Взаимосвязь дефицита тестостерона с туловищным ожирением и сахарным диабетом



T в норме активизирует ГЧ-липазу и тормозит липазу в адипоцитах
При висцеральном ожирении резко ↑ ароматизация T в эстрадиол с уменьшением количества T.

- Эстрадиол ингибирует в гипофизе выработку ЛГ, что сопровождается дальнейшим снижением продукции T в яичках.

- Лептин ингибирует функцию яичек и ГнРГ.

- Дисбаланс адипоцитокинов ↑ ИР и уровень инсулина, который снижает уровень тестостерона через торможение ГнРГ.

Лабораторная диагностика гипогонадизма

Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию гипогонадизма у мужчин (ISSAM 2015)

Считать нижней границей нормы уровень общего тестостерона = 12,1 нмоль/л.

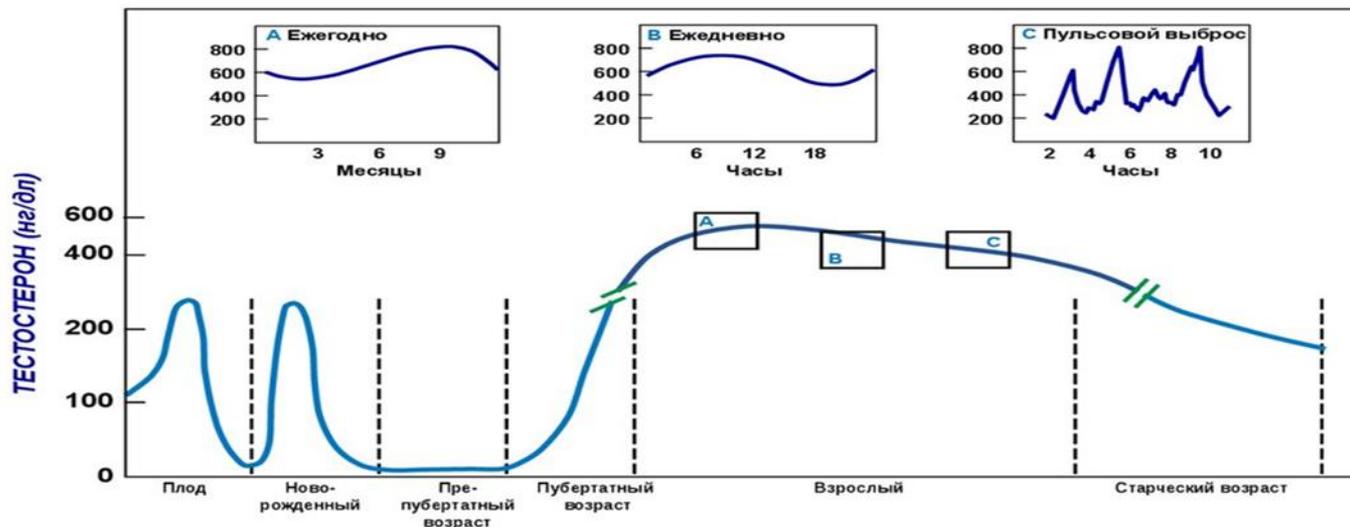
Однако из-за индивидуальных различий в чувствительности к тестостерону симптомы гипогонадизма могут появляться при уровнях общего тестостерона, превышающих это пороговое значение, и ЗГТ может улучшить их состояние.

2016 г Рекомендации РАЭ по диагностике и лечению гипогонадизма у мужчин

2017 г Рекомендации РАЭ по диагностике и лечению гипогонадизма у мужчин с СД

Определение уровня тестостерона

- ✓ Концентрации значительно варьируют в зависимости от возраста, пола, стадии заболевания и времени дня
- ✓ Другие стероиды со сходными структурой, действием и концентрацией могут интерферировать
- ✓ Определение свободного тестостерона наиболее целесообразно, но только небольшая фракция тестостерона не связана с белками. Нет широко признанных референсных методик стандартизации по возрасту.



Greep PO ed. International Review of Physiology Vol.22 Baltimore 1990 : 41

Rosner, JCEM 2007

3 специфических симптома возрастного дефицита андрогенов

- снижение либидо и сексуальной активности,**
- снижение числа утренних эрекций,**
- снижение адекватных эрекций.**

Общий Т ниже 8,0 нмоль/л

При уровне общего тестостерона от 8,0 до 12,0 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды и рассчитать уровень свободного тестостерона

2016 г Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма у взрослых мужчин

2017 Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма у мужчин с СД

Клиническая картина гипогонадизма

Общие симптомы	Эффекты со стороны репродуктивной системы	Осложнения
Снижение мышечной массы и силы	Снижение фертильности	Остеопороз
Увеличение жировой ткани	Снижение размеров гениталий	Нарушение обмена липидов
Нарушения концентрации и настроения	Уменьшение лобкового оволосения	Резистентность к инсулину
Снижение либидо	Эректильная дисфункция	
«Приливы» и сердцебиение		Анемия
Уменьшение оволосения		
Анемия, слабость		
Депрессия, психические нарушения		

1. Kumar P and Clark M. In: Clinical Medicine (1999); Pub. W.B. Saunders:p910-917.

2. Petak SM et al. Endocrine Pract 2002; 8(6): 439-456.

3. Betancourt-Albrecht M and Cunnigham GR. International Journal of Impotence Research 2002; 15(Suppl 4): S14-S20.

Лабораторная диагностика дефицита тестостерона

- Время забора крови: 7.00 – 11.00 (для работающих посменно – в течение 3-х часов после пробуждения), **натощак**
- Оценка андрогенов не должна проводиться во время острой или подострой болезни.
- Наиболее точное определение: забор 3-х образцов крови с интервалом 40-60 мин. в сливной сыворотке.

Проба с хорионическим гонадотропином (ХГЧ)

Дифференциальный диагноз первичного и вторичного гипогонадизма

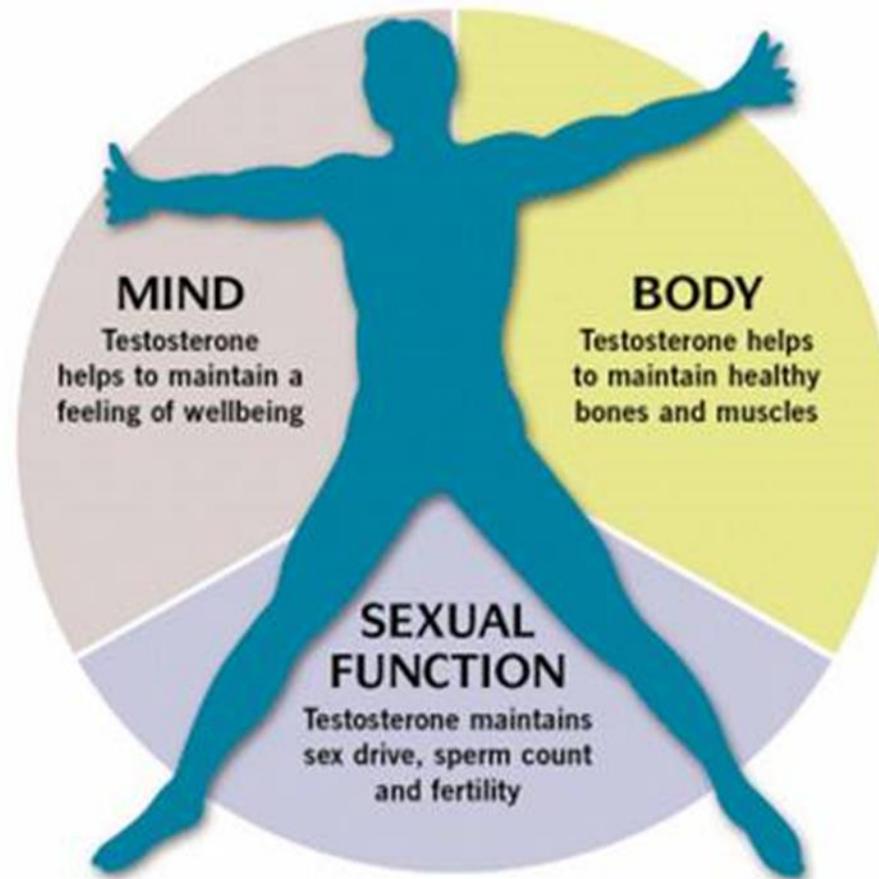
2 варианта теста с ХГЧ.

- 1. Пациенту в/м вводят 1500 ЕД ХГЧ в течение 4-х дней. Содержание тестостерона в крови определяют перед первым введением и через 24 ч после последней инъекции.
- 2. Пациенту однократно вводят 2500-5000 ЕД ХГЧ. Уровень тестостерона определяют до введения ХГЧ и через 72 ч после. При определении концентрации тестостерона следует брать три пробы крови с интервалом 40-50 мин, а уровень гормона определять в смеси из трёх сывороток крови.
- **В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение ХГЧ концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% от исходного).**

Тест с аналогами ГнРГ

- Препараты – Трипторелин, бусерелин
- Доза - 100 мкг п/к
- Точки для забора крови – через 1 ч (40 мин) и 4 ч
- **Диагностический уровень:**
ЛГ < 5 МЕ/л – подтверждает вторичный гипогонадизм,
ЛГ выше 15 МЕ/л – исключает,
ЛГ 5-15 МЕ/л – требует дообследования

Лечение гипогонадизма



ЦЕЛИ ТЕРАПИИ

До пубертата:

- обеспечение вирилизации, по возможности, обеспечение фертильности

Молодые, после пубертата:

- восстановление потенции, либидо, самочувствия и поведения
- сохранение потенциала фертильности

Пожилые (возрастной дефицит):

- улучшение композиции тела, метаболических параметров, качества жизни
- снижение сердечно-сосудистого риска
- профилактика остеопороза

Хорионический гонадотропин

Перипубертатные мальчики с гипогонадотропным гипогонадизмом

или с задержкой полового развития

Доза: 1-2 тыс. МЕД внутримышечно 2-3 раза в неделю

Контроль тестостерона через 3 месяца с коррекцией дозы

Стимуляция сперматогенеза у взрослых мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом

Критерий эффективности - объем яичек больше 5 мл

Доза: 1-2 тыс. МЕД внутримышечно 2-3 раза в неделю

Титрация дозы через 3 месяца по уровню тестостерона

Лечение до 12 месяцев - при отсутствии эффекта - лечение ЛГ при отсутствии - комбинация с менопаузальным гонадотропином (75 МЕД 3 раза в неделю, через 6 месяцев - спермограмма, при необходимости титрация дозы до 150 МЕД)

Стимуляция сперматогенеза у мужчин с резистентной к терапии гиперпролактинемией

Показания к терапии тестостероном

- ❖-При гипергонадотропном гипогонадизме
- ❖-При гипогонадотропном гипогонадизме при отсутствии желаня фертильности
- ❖- При выраженном дефиците тестостерона у пожилых и при дефиците тестостерона у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа

Показания к терапии тестостероном (относительные)

У мужчин с патологическим гипогонадизмом (патология гипоталамо-гипофизарной системы, яичек) терапия тестостероном последовательно и очевидно разрешает симптомы дефицита андрогенов.

У мужчин с низким тестостероном из-за системного заболевания (ожирение, СД, ХОБЛ) или совокупности сопутствующих патологий (ХОБЛ+терапия ГК, прием опиоидов), симптомы неопределенны и их реакция на терапию тестостероном сомнительна.

Противопоказания для терапии тестостероном (Рекомендации ISA, ISSAM, EAU, EAA, и ASA 2017 год)

- **Абсолютные противопоказания**
 - Подозрение или наличие карциномы простаты или грудной железы у мужчин
- **Относительные противопоказания**
 - Желательно воздержаться от терапии Т если:
 - высокий риск развития Са простаты
 - тяжелые симптомы обструкции мочевыводящих путей
 - значительный эритроцитоз (гематокрит >54%, гемоглобин >180 г/л)
 - нелеченная тяжелая СН (IV ф.кл по NYHA)
 - нелеченный тяжелый синдром обструктивного апноэ (для инъекционных форм эфиров тестостерона)

Препараты тестостерона, используемые в РФ

Форма	Применение	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеcanoат	Внутрь; 2-6 капсул через каждые 6 часов	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона. Необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	В/м, каждые 2-4 недели	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона
Тестостерона ундеcanoат	В/м, каждые 10-14 недель	Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций	Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1-2 недель после инъекции.
Трансдермальный тестостерон в виде геля	Гель для ежедневного применения	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний. Можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте применения, Потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей, находящихся в тесном контакте

Побочные эффекты от супрафизиологических доз тестостерона

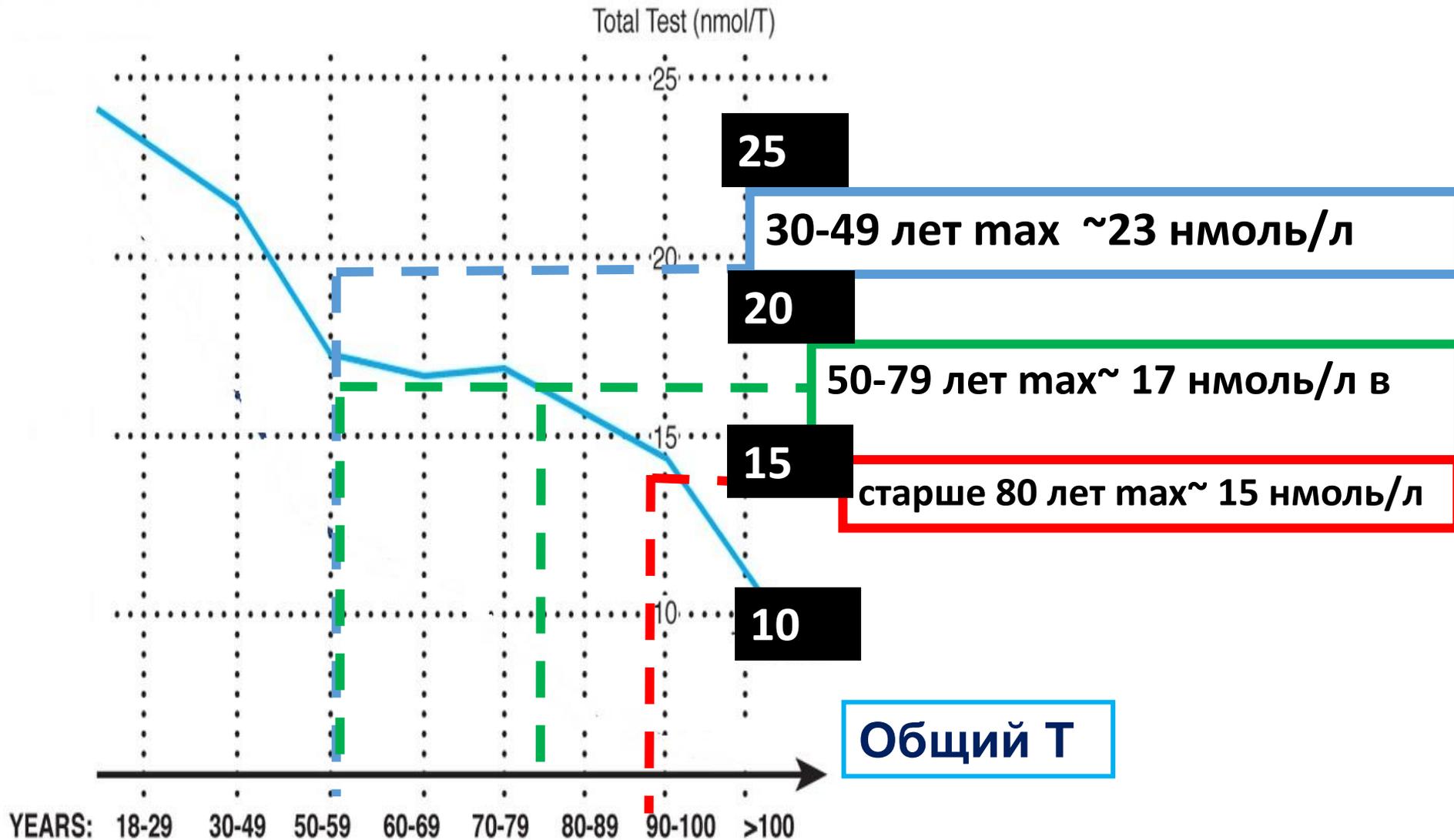
- Нагрубание и болезненность грудных желез
- Снижение фертильности и гипотрофия яичек
- Приапизм, агрессивность (при передозировке)



Мониторинг терапии тестостероном

- Поддержание Т в середине возрастного диапазона нормы
- Не назначать пациентам со злокачественными опухолями, чувствительными к андрогенам: Са простаты, грудных желез.
- Контроль клинического анализа крови и гематокрита для выявления полицитемии
- Контроль PSA и пальцевое исследование простаты.
- Может усилить обструктивное сонное апноэ - мониторировать
- Контролировать липиды и трансаминазы - только при использовании пероральных форм
- Может развиваться гинекомастия

Физиологические возрастные уровни тестостерона





Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Проект

- **В случаях вторичного обратимого гипогонадизма**, например декомпенсация СД у молодых пациентов, ТЗТ не показана. При невозможности добиться целевых показателей на терапии основного заболевания, возможно назначение короткодействующих препаратов Т. ТЗТ в этих случаях проводится с подбором **ИНДИВИДУАЛЬНОЙ** дозы Т, что позволяет сохранить циркадный ритм секреции Т и минимизировать подавление гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза.
- **В случаях необратимого гипогонадизма** выбор метода андрогенной терапии основывается на желании пациента, факторах риска и возможности репродуктивной реабилитации. Пациент должен быть информирован о предполагаемой пользе/побочных эффектах каждого метода лечения

Препараты тестостерона



Алкилированный препарат тестостерона для пероральной терапии, в настоящее время редко применяется в связи с гепатотоксичностью.

Также недостатком препарата является необходимость его многократного приема



Препарат жирорастворимого тестостерона ундеканоата для перорального приема.

Не гепатотоксичен, благодаря особенностям фармакокинетики (транспорт через лимфатическую систему) не угнетает эндокринную функцию яичек и сперматогенез.

Недостаток - относительно слабое андрогенное действие, а также многократность приема.

Препараты эфиров тестостерона



Сустанон-250 и Омнадрен-250 наиболее распространенные препараты, так как их состав (комбинация различных эфиров тестостерона с разными периодами полураспада) позволяет добиться быстрого и продолжительного андрогенозаместительного эффекта.



Обычная схема их применения – по 1 мл (1 ампула) в/м 1 раз в 2-3 нед.

Небидо®: показания



- Небидо® создает физиологическую концентрацию тестостерона в крови (без пиков и спадов)
- Оптимальный препарат для длительной терапии - 4 инъекции в год (инъекции раз в 10-14 недель)
- Оптимальный препарат для активных, работающих мужчин
- Отсутствие искусственно высоких концентраций тестостерона в коже (отсутствие влияния на развитие акнэ и рост невусов)
- Выше приверженность пациента.
- Режим инъекций равен времени для проведения PSA, Hb, Ht тестов

Андрогель

Водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона, который наносится непосредственно на кожу ежедневно.

При применении эта система трансдермальной доставки вещества восстанавливает концентрацию тестостерона до физиологической нормы, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического тестостерона, постоянная беспиковая концентрация тестостерона в плазме наблюдается 24 ч.



Жизнь мужчины



Stages of Man's Life from the Cradle to the Grave—The Life and Age of Man
Lithograph by William B Burford (c 1883).