

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ У МУЖЧИН



© Н.И. Волкова*, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Ю.С. Дегтярева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Гипогонадизм — состояние, ассоциированное со снижением функциональной активности яичек, сопровождающееся снижением уровня андрогенов и (или) нарушением процесса сперматогенеза. Общеизвестно, что гормоны-андрогены и их главный представитель — тестостерон имеют основополагающее значение для развития и сохранения сексуальной и репродуктивной функций мужской половой системы. При этом сниженный показатель тестостерона связан с нарушениями не только репродуктивной функции, но и метаболизма, включая фосфорно-кальциевый, жировой, углеводный и белковый обмен. Кроме этого, к настоящему времени накоплены данные о корреляции гипогонадизма с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что лишний раз подчеркивает проблему дефицита тестостерона, особенно для пациентов средней и старшей возрастных групп. Однако проведение тестостеронзаместительной терапии всегда требует от специалиста строгого и грамотного выбора «целевой аудитории» среди пациентов. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке существует довольно широкий арсенал тестостеронсодержащих лекарственных средств в различных формах для применения, которые имеют неодинаковый профиль «эффективность-безопасность». В данном обзоре нами были проанализированы современные подходы к диагностике, лечению гипогонадизма, отбору целевой группы пациентов для получения максимально эффективного и безопасного результата терапии, а также описаны препараты тестостерона и их лекарственные формы с потенциальными достоинствами и недостатками. Таким образом, информация, представленная в статье, направлена на оптимизацию ведения мужчин с гипогонадизмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; гипогонадизм; диагностика; заместительная терапия.

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE USE OF TESTOSTERONE DRUGS FOR HORMONAL REPLACEMENT THERAPY FOR HYPOGONADISM IN MEN

© Natalya I. Volkova*, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Yuliya S. Degtyareva

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Hypogonadism is a condition associated with a decrease in the functional activity of the testicles, accompanied by a decrease in the level of androgens and (or) a violation of the process of spermatogenesis. It is known that androgens and their main representative, testosterone, are of fundamental importance for the development and maintenance of the reproductive and sexual functions of the male reproductive system. At the same time, low testosterone levels are associated with both reproductive and metabolic disorders, including phosphorus-calcium, fat, carbohydrate, and protein metabolism. In addition, to date, data have been accumulated on the correlation of hypogonadism with cardiovascular diseases, which once again emphasizes the problem of testosterone deficiency, especially for patients of the middle and older age groups. However, carrying out testosterone replacement therapy always requires a strict and competent choice of a «target audience» among patients from a specialist. Today, on the pharmaceutical market, there is a wide arsenal of testosterone-containing drugs in various forms for use, which have an unequal «efficacy-safety» profile. In this review, we have analyzed modern approaches to the diagnosis and treatment of hypogonadism, the selection of a target group of patients to obtain the most effective and safe treatment outcome and described testosterone preparations and their dosage forms with potential advantages and disadvantages. Thus, the information presented in the article is aimed at optimizing the management of men with hypogonadism.

KEYWORDS: testosterone; hypogonadism; diagnosis; replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Гипогонадизм — состояние, ассоциированное со снижением функциональной активности яичек, сопровождающееся снижением уровня андрогенов и (или) нарушением процесса сперматогенеза. Установлено, что гормоны-андрогены и их главный представитель — тестостерон имеют основополагающее значение для раз-

вития и сохранения репродуктивно-сексуальной функций организма мужчин. В свою очередь, низкий уровень гормона тестостерона способен привести к значимым расстройствам мужской половой системы. В дальнейшем это может обуславливать снижение фертильности, недостаточное развитие мышечной массы и минерализации костной ткани, сексуальную дисфункцию, нарушения в жировом обмене, а также в когнитивной сфере.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Снижение уровня тестостерона сопровождается и естественный процесс старения, который часто ассоциирован с рядом хронических нозологий [1].

В последние годы клиническая значимость мужского гипогонадизма увеличилась, и связано это, в том числе, с широтой распространенности таких коморбидных состояний, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни системы кровообращения, остеопороз [2]. Медико-социальный аспект значимости проблемы возрастного гипогонадизма обусловлен быстрым увеличением доли пожилых мужчин в глобальной структуре населения. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число мужчин старше 65 лет в 2000 г. составляло 400 млн, к 2025 г. прогнозируется его увеличение вдвое, а в 2050 г. этот показатель уже может достичь уровня более 2 млрд человек [3].

С клинической точки зрения несомненная актуальность проблемы мужского гипогонадизма обусловлена трудностью установления данной патологии в связи с неспецифичностью проявлений и наличием множества клинических «масок». Помимо своевременной диагностики, на сегодняшний день для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни мужчин, в том числе пожилого возраста, актуальнейшей задачей лечебной, и особенно превентивной, медицины во всем мире является назначение адекватной тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) [4].

Значительное расширение сведений о синдроме возрастного андрогенного дефицита вызвало рост числа назначений тестостерона не только у мужчин с «классическими» формами гипогонадизма, но и при относительно неспецифических симптомах (общая слабость, снижение работоспособности, избыточный вес и др.). Неуклонно увеличивающаяся частота применения андрогенов закономерно обусловила потребность в разработке соответствующих клинических рекомендаций для практических врачей и публикаций экспертных мнений специалистов, касающихся профиля «эффективность-безопасность» фармакотерапии андрогенами и при так называемом «классическом» гипогонадизме, и в случае возрастассоциированного дефицита половых стероидов.

Данная ситуация, с одной стороны, требует разработки и становления системы государственного контроля за реализацией тестостеронсодержащих лекарственных препаратов (ЛП), а с другой — взвешенного подхода к выбору их оптимальной лекарственной формы [2].

Лекарственные формы тестостерона: от истории до современных возможностей

Основоположником андрогензаместительной терапии является французский физиолог и невролог Ч. Э. Брун-Секар (1817–1894 гг.). После серии длительных опытов на самом себе (подкожные инъекции экстрактов половых желез животных), обнаружив ряд положительных результатов (значительное улучшение самочувствия, прилив сил, увеличение выносливости, рост мышечной массы), он выдвинул гипотезу о том, что формирование «слабости» у мужчин пожилого возраста обусловлено гипофункцией семенников. В последующем работы ученого послужили научной базой для более крупных исследований.

Однако процесс выделения и синтеза тестостерона, ввиду его достаточно сложной молекулярной структуры,

проходил медленно. Лишь в 1931 г. немецкий биохимик А.Ф.И. Бутенандт выполнил экстракцию (из мочи человека) и изучил строение андростерона и дегидроэпиандростерона, а затем — осуществил синтез тестостерона. По сути, это открытие и послужило началом «гонки стероидных вооружений». Через некоторое время химики из Швеции Л. Ружичка и А. Ветштейн сообщили о получении ими тестостерона из холестерина. В 1934 г. Э. Лагеру удалось выделить кристаллический тестостерон из семенников быка. Но производство ЛП тестостерона в промышленных масштабах стало возможным лишь при активной поддержке и вовлеченности таких крупнейших фармацевтических компаний того времени, как Schering (Германия), Organon (Нидерланды), Ciba (Швейцария), которые, признав значимым потенциал данного направления, в середине 30-х гг. XX века приступили к масштабным исследованиям половых стероидов и разработке подходов к их клиническому использованию.

Вскоре в мировую практику был внедрен первый андроген — тестостерона пропионат, после чего началась «эпоха» широкомасштабного применения ЛП андрогенов, а период в истории стероидной химии с начала 1930-х до середины 1950-х гг. стал называться «золотым веком». Результаты многих исследований показали, что соли тестостерона — это не только эффективные средства для проведения заместительной терапии андрогендефицитных состояний, но и сильные индукторы развития мышечной ткани и повышения уровня качества жизни пациентов.

История ТЗТ знает разнообразные молекулярные модификации тестостерона. Например, алкилирование в 17α-положении (метилтестостерон, флуоксиместерон) предупреждало активное разрушение андрогена в гепатоцитах, однако ввиду значительной гепатотоксичности обозначенные ЛП в современной клинической практике не используются.

В свою очередь, эстерификация 17β-гидроксильной группы в молекуле тестостерона аналогично алкилированию увеличивает период его полувыведения ($T_{1/2}$), но не ассоциирована с гепатотоксичностью. Чем больше длина боковой алифатической цепи, тем ниже скорость абсорбции тестостерона из места его введения, в связи с чем такая молекулярная модификация повышает липофильность вещества и открывает возможности для его внутримышечного введения в форме масляного раствора. При этом тестостерона пропионат, тестостерона энантат, тестостерона ундеканат и другие эфиры тестостерона в плазме крови, подобно самому тестостерону, имеют небольшой $T_{1/2}$ [5].

Впервые ЛП для проведения ТЗТ начали использовать в 1940-х годах в виде подкожных депо-форм (имплантаты, гранулы), способных длительно поддерживать постоянную концентрацию андрогена в плазме крови.

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке существует довольно широкий арсенал тестостеронсодержащих лекарственных форм: таблетированные (кратковременного и пролонгированного действия), инъекционные для внутримышечного введения, медленно высвобождающиеся формы-имплантаты длительного действия, трансдермальные формы. Однако ни инъекционные, ни пероральные, ни трансдермальные формы не способны на 100% воспроизвести циркадный ритм эндогенного тестостерона в семенниках [3].

Ундеканоат тестостерона

Ундеканоат тестостерона — наиболее широко используемая и самая безопасная система пероральной доставки. Данное лекарственное средство редко вызывает рост уровня тестостерона выше среднего, и поэтому его применение нечасто связано с развитием нежелательных лекарственных реакций. При приеме внутрь абсорбция во многом зависит от одновременного употребления жирной пищи. Ундеканоат тестостерона также доступен в виде раствора для внутримышечных инъекций длительного действия (с интервалом до 3 мес). Этот долгий период действия обеспечивает нормальную концентрацию тестостерона в сыворотке на весь период. Поскольку после введения этого ЛП уровень тестостерона на протяжении 3 мес поддерживается в физиологических пределах без спорадических «волн» повышения и снижения его концентрации, именно такой режим имеет фармакотерапевтическое преимущество перед другими схемами ТЗТ, включающими около 22 инъекций в год. Однако относительно длительный $T_{1/2}$ может вызвать трудности при развитии лекарственных осложнений.

На основе растительного масла (из семян зеленого чайного дерева) был разработан инъекционный ЛП тестостерона ундеканоата пролонгированного действия, апробированный в Китае на пациентах с гипогонадизмом, получавших его в дозе 500 мг ежемесячно. Но значительный объем инъекции (8 мл) обуславливал технические трудности для его внутримышечного введения.

Позднее была разработана усовершенствованная форма для депо-тестостерона, что сделало возможным достижение дозы 250 мг тестостерона ундеканоата в 1 мл масляного раствора. Таким образом, была получена современная его форма — 4 мл масляного раствора (бензилбензоат и рафинированное касторовое масло) с 1000 мг тестостерона ундеканоата. Первые постмаркетинговые исследования данного ЛП были выполнены в Финляндии в конце 2003 г., и уже в 2004 г. он появился в Латинской Америке, Азии и Европе. Весной 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало еще один инъекционный депо-препарат тестостерона — ампула по 3 мл масляного раствора с 750 мг тестостерона ундеканоата [3, 4, 6].

Ципионат и энантат тестостерона

Наиболее широко применяемыми ЛП тестостерона для инъекционной компенсации гипогонадизма являются эфиры — тестостерона энантат или тестостерона ципионат, вводимые в режимах по 150–200 мг в/м 1 раз в 2 нед или 75–100 мг в/м 1 раз в 7–10 дней. Однако применение данных ЛП зачастую ассоциировано с колебаниями уровня тестостерона в сыворотке от высоких до субнормальных уровней и, следовательно, чередованиями периодов благополучия с фазами неудовлетворительного клинического ответа. Кроме этого, использование этих ЛП связано с повышенной частотой эритроцитоза [3, 4].

Трансдермальный тестостерон

Для трансдермального применения тестостерона разработаны различные гели (андрогель, тестогель), обеспечивающие равновесный транспорт андрогена в течение суток после аппликации с ростом его плазмен-

ной концентрации начиная с первого часа после нанесения на кожу плеча, надплечья или живота. При использовании трансдермальной формы суточные колебания уровня тестостерона имеют амплитуду, аналогичную циркадным ритмам эндогенного тестостерона, но при этом отсутствуют супрафизиологические пики, характерные для инъекционных лекарственных форм, что является значимым преимуществом геля. Общие побочные эффекты включают раздражение кожи в месте применения, необходимость сбривать волосы (пластыри), а также риск вторичной контактной передачи, контактную кожную реакцию (гель), если не приняты соответствующие меры предосторожности.

В последнее время все большую популярность набирает местное нанесение тестостерона 2% на подмышечные впадины: продемонстрирован безопасный и эффективный профиль в многонациональном открытом клиническом исследовании и был одобрен в США и Европе [3, 4, 6].

На территории РФ зарегистрирован 1% гель для наружного применения по 5 г в однодозовых пакетах или 75 г (60 доз по 1,25 г) в пластиковом флаконе с помпой-дозатором [2].

Применение трансдермальных 1–2% форм тестостерона на сегодняшний день является наиболее приоритетным направлением ТЗТ [7].

Сублингвальный и буккальный тестостерон

ЛП тестостерона для сублингвального и буккального введения являются эффективными и хорошо переносимыми системами доставки, которые могут обеспечить быстрое и равномерное достижение физиологического уровня тестостерона при ежедневном приеме. Однако они имеют неприятный вкус, а их прием зачастую сопровождается воспалением, жжением, дискомфортом в ротовой полости [4, 6].

Подкожные депо тестостерона

Подкожные депо необходимо имплантировать каждые 5–7 мес и обеспечивать длительный период действия без значительных колебаний уровня тестостерона в сыворотке крови. Риск, связанный с такой системой доставки, заключается в инфекциях и экстрезии, которые могут происходить до 10% случаев. Болезненность процесса имплантации и высокий риск отторжения ограничили использование этой формы [4, 6].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТОСТЕРОНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В 2018 г. и Международное Эндокринологическое Общество (ENDO), и Американская Урологическая Ассоциация (AUA) опубликовали клинические рекомендации по ведению пациентов с низким уровнем тестостерона. Во многом эти два руководящих документа схожи, но имеется и ряд разногласий. В настоящее время для установления диагноза гипогонадизма неоспоримыми являются необходимость оценки клинической картины и лабораторное подтверждение стойкого характера уменьшения концентрации тестостерона в утренней сыворотке (как минимум двукратно [8, 9], а по некоторым рекомендациям — трехкратно [10]), что полностью

согласуется с представленным на рассмотрение рецензентам руководством Российской Эндокринологической Ассоциации (РАЭ) (Проект клинических рекомендаций от 2021 г.) [11]. AUA определяет низкий уровень тестостерона как постоянное его снижение менее 300 нг/дл по данным двух обследований [8]. ENDO рекомендует считать за нижний предел нормального общего тестостерона уровень в 264 нг/дл (9,2 нмоль/л) [12]. Поскольку существует вариабельность чувствительности и специфичности анализов тестостерона, оба руководства рекомендуют использовать жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию ввиду ее наивысшей специфичности, чувствительности и точности [8, 12]. Согласно руководству РАЭ, уровень общего тестостерона 12,1 нмоль/л принят как пороговый для разграничения нормального состояния и потенциального дефицита. При уровне общего тестостерона в пределах 8–12 нмоль/л следует определить уровень андрогенсвязывающего глобулина с последующим расчетом свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 243 пмоль/л [11].

Рутинный скрининг не рекомендован по данным всех обсуждаемых руководств, и следует избегать обследования у мужчин, страдающих острыми заболеваниями, так как это может приводить к временному снижению уровня тестостерона [8, 11, 12]. ENDO также не рекомендует проводить скрининг и последующее лечение у мужчин старше 65 лет; однако если у мужчин этой возрастной группы наблюдаются симптомы, характерные для низкого уровня тестостерона и подтвержден стойкий характер его дефицита, могут быть предложены обследование и лечение на индивидуальной основе [12]. AUA и РАЭ не указывают никаких возрастных ограничений для инициации обследования и лечения [8, 11]. Последние рекомендуют проведение ежегодного скрининга у всех лиц мужского пола при наличии ожирения и сахарного диабета 2 типа независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений гипогонадизма [12]. Хотя указанные состояния могут приводить к снижению уровня глобулина, связывающего общие половые гормоны, что может снизить концентрацию общего тестостерона до уровня ниже нормального, в то время как уровень свободного тестостерона может оставаться в пределах нормы [12], поэтому перед назначением лечения у таких пациентов крайне важно определять уровень свободного тестостерона.

Оба международных руководства демонстрируют необходимость измерения уровня тестостерона в сыворотке утром [8, 12]. Так, в руководстве AUA указывается, что у мужчин с традиционным режимом сна (с 22:00 до 6:00) пиковые значения тестостерона приходятся на 3–8 ч утра, при этом до 39% общего снижения приходится на первые 30 мин бодрствования [12]. В руководстве ENDO делается акцент на снижение уровня тестостерона под воздействием углеводов, что обуславливает важность ночного голодания и измерения проведения лабораторного обследования натошак [12]. Ни в одном из этих руководств не указываются временные интервалы для наиболее точного определения уровня тестостерона и нет рекомендаций для пациентов со сменным графиком работ, в том числе и по ночам. Согласно РАЭ, уровень тестостерона следует определять в крови, взя-

той натошак, утром, между 7 и 11 ч [11], в то же время авторы ежедневно обновляемого информационного ресурса по практической медицине UpToDate указывают временной интервал в 8–10 ч утра для забора крови [10].

Разногласия также касаются и подхода в отношении диагностики вторичного гипогонадизма (гипогонадотропного), распространенность которого больше в 5,7 раза по сравнению с первичным (гипергонадотропным) [12]. Оба международных руководства согласны с тем, что первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм требует заместительной терапии тестостероном. Различия начинаются с того, как оценивать мужчин с вторичным (гипогонадотропным) гипогонадизмом и управлять этим состоянием [8, 12].

Согласно руководству AUA и отечественным рекомендациям РАЭ, после определения низкого уровня тестостерона для дифференциальной диагностики формы гипогонадизма достаточно определения уровня только лютеинизирующего гормона (ЛГ). В случае его повышения на фоне низкого уровня тестостерона подтверждается диагноз первичной недостаточности тестостерона, и пациенту можно назначать ТЗТ. Если уровень ЛГ низкий, следует провести дополнительное тестирование для определения причины вторичного гипогонадизма [8, 11]. ENDO, в свою очередь, рекомендует проверять сывороточные ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) уже вместе с определением уровня тестостерона во второй раз. Если уровни ЛГ и ФСГ низкие, следует выполнить обширное обследование для выявления причин вторичного гипогонадизма (гиперпролактинемия, травма головы, синдромы перегрузки железом, опухоли гипоталамуса или гипофиза и другие инфильтративные или деструктивные заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, а также генетические расстройства, связанные с недостаточностью гонадотропинов).

Перед началом ТЗТ принципиальное значение имеет определение индивидуальных показаний и противопоказаний к лечению. Так, иницировать терапию следует мужчинам с подтвержденным клиническим и биохимическим гипогонадизмом и отсутствием противопоказаний после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков терапии, определения режима мониторинга терапии с обязательным привлечением пациента к принятию решений [8, 9, 11].

«Подводные камни» тестостеронзаместительной терапии

Что касается безопасности, то осторожность назначения ТЗТ у мужчин с риском рака простаты и исходным эритроцитозом указывается во всех упомянутых выше руководящих документах. РАЭ рекомендует избегать назначения ТЗТ пациентам с отягощенным онкологическим анамнезом (рак грудной, предстательной железы (ПЖ)), а также с тяжелой хронической сердечной недостаточностью до достижения компенсации и разрешения застоя [11]. ENDO среди противопоказаний к проведению ТЗТ указывает репродуктивные планы в ближайшем будущем (ввиду риска подавления сперматогенеза по принципу обратной отрицательной связи), злокачественные опухоли груди, простаты, повышенный уровень гематокрита, наличие у пациента выраженно-го синдрома обструктивного апноэ во сне, выраженных

симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, неконтролируемой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или инсульта в течение последних 6 мес или тромбофилии. Отдельно рекомендовано избегать назначения ТЗТ людям с сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения гликемического контроля. Кроме того, в случае наличия у пациента пальпируемого узла или уплотнения в предстательной железе (ПЖ), уровня простатспецифического антигена (ПСА) >4 нг/мл или >3 нг/мл в сочетании с высоким риском рака ПЖ рекомендуется коллегиальный подход уролога и эндокринолога к принятию клинических решений [12].

Кроме оценки наличия прямых или косвенных противопоказаний к назначению ТЗТ важно оценивать и другие возможные риски индивидуально у каждого пациента.

Известно, что объем ПЖ и уровень ПСА в сыворотке повышаются в ответ на лечение экзогенным тестостероном [10], а риск рака ПЖ у гипогонадных мужчин меньше, чем у эугонадных. Однако данные, подтверждающие или опровергающие это предположение, на сегодняшний день ограничены [10, 13]. Тем не менее следует сохранять настороженность в отношении рака ПЖ после начала ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом как минимум так же, как и у эугонадных мужчин, не получающих тестостерон. Согласно рекомендациям ENDO, мужчинам старше 50 лет (или 40 лет, если они относятся к группе высокого риска) перед началом лечения тестостероном необходимо пройти обследование на предмет рака ПЖ, а затем повторное обследование через 3, 6 мес и 1 год после начала терапии. Пациента следует направить на консультацию к урологу, если имеется пальпируемый узел ПЖ или концентрация сывороточного ПСА (полученная дважды) повышается более чем на 1,4 нг/мл за любой годичный период или составляет >4 нг/мл.

Доброкачественная гиперплазия ПЖ — это тестостеронзависимое состояние, однако в настоящее время достаточные доказательства того, что экзогенный тестостерон повышает риск развития этой патологии или способствует усугублению имеющихся ранее симптомов нижних мочевых путей, отсутствуют [10, 14]. Более того, недавние исследования обнаружили связь между прогрессированием доброкачественной гиперплазии ПЖ и возрастным дефицитом тестостерона, а также благоприятным влиянием терапии тестостероном на симптомы нижних мочевых путей у гипогонадных мужчин [15–17].

Эритроцитоз является еще одним осложнением ТЗТ, часто наблюдающимся при использовании ЛП тестостерона короткого действия — эфиров тестостерона [6]. Известно, что повышенный уровень гематокрита напрямую связан с венозной тромбоэмболией [10]. В метаанализе трех плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 1543 участника, эритроцитоз отмечался у 16 мужчин в группе тестостерона по сравнению с одним человеком в группе плацебо [18], что определенно имеет клиническое значение и должно учитываться при применении препаратов тестостерона. Гематокрит следует измерять через 3, 6 мес после начала ТЗТ, а затем ежегодно. Если он превышает верхний предел нормы, необходимо искать возможную причину, а до тех пор уменьшить или отменить терапию. ENDO рекомендует прекратить лечение

при повышении гематокрита $\geq 54\%$ [9]. При этом если гематокрит нормализуется через 2 мес после отмены лечения, возможно продолжить прием, начав с более низкой дозы тестостерона. Если гематокрит остается повышенным даже при концентрации тестостерона на нижнем пределе нормального диапазона во время лечения тестостероном, пациента следует обследовать на наличие гипоксии и синдрома апноэ во сне [10].

По данным метаанализа 51 исследования, ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом не связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19], но важно учитывать, что указанное исследование имеет ряд ограничений (мужчины относятся к разным возрастным группам и имеют исходно различный сердечно-сосудистый риск), а другие, более свежие данные вызывают беспокойство по поводу возможного повышенного сердечно-сосудистого риска среди некоторых групп мужчин, получающих ТЗТ [20–23]. Кроме того, есть данные, указывающие на то, что путь введения тестостерона может быть связан с сердечно-сосудистым риском. В ретроспективном анализе трех баз данных, в которые вошли более 544 000 мужчин, получающих инъекционные препараты тестостерона, был обнаружен более высокий риск инфаркта миокарда (относительный риск — ОР 1,30; 95% доверительный интервал — ДИ 1,18–1,45) и инсульта (ОР 1,21; 95% ДИ 1,10–1,32), но не венозной тромбоэмболии (ОР 0,92) по сравнению с группой мужчин, использовавших гели тестостерона [24]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США вместе с ENDO высказали опасения о том, что терапия тестостероном может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, и обязали производителей внести соответствующие предостережения в инструкции к ЛП [25].

В настоящее время очень важно инициировать ТЗТ только мужчинам с клинически выраженным гипогонадизмом, подтвержденным лабораторно по результатам концентрации тестостерона в утренней сыворотке (дважды, а по некоторым рекомендациям — трижды). Благоприятные эффекты ТЗТ у этих мужчин очевидны, и причин подозревать, что повышение уровня тестостерона в сыворотке до нормального уровня увеличит риски выше нормы, нет.

КАКУЮ ФОРМУ ТЕСТОСТЕРОНА ВЫБРАТЬ?

Для сравнительного анализа профиля безопасности инъекционных и гелевых форм ЛП тестостерона было проведено исследование, в которое были включены почти 545 тыс. больных: 55,8% — применяли трансдермальные формы (гели), 37,4% — инъекции, 6,9% — пластыри. В результате было показано, что применение инъекционных форм по сравнению с гелевыми связано с достоверным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, возможно, за счет более выраженного влияния масляных растворов на уровень гемоглобина, гематокрита и артериального давления. Определенное значение имеют также супрафизиологические концентрации тестостерона в отсутствие сохранения циркадных ритмов [5].

В метаанализе 48 плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались результаты терапии тестостероном среди различных групп мужчин, было

обнаружено, что трансдермальные ЛП тестостерона, по сравнению с парентеральными, значительно снижают гликемию ($p < 0,01$) [26].

Существует больший риск эритроцитоза с более высоким максимальным уровнем тестостерона при внутримышечных инъекциях по сравнению с трансдермальными ЛП [27]. В небольшом числе случаев сообщалось о кашле сразу после внутримышечной инъекции, и предполагалось, что это связано с микроэмболией транспортного средства (масла) в легкие, но без гистологических доказательств [28]. ТЗТ не повышает уровень ПСА у мужчин, получающих лечение от гипогонадизма, за исключением внутримышечного введения, хотя в этом случае увеличение ПСА минимально [29].

Следует отметить, что, несмотря на совершенствование диагностики андрогенного дефицита, подходов к своевременному назначению ТЗТ, а также доступность ЛП тестостерона, у части больных уровень тестостерона не достигает целевых значений. Зачастую это обусловлено несоблюдением пациентами режима ТЗТ, низким уровнем комплаентности ввиду неудобства использования или плохой переносимости (в первую очередь в связи с выраженными колебаниями уровня тестостерона) ЛП для внутримышечных инъекций [2].

По данным исследований, в аспекте предпочтений пациентов относительно лекарственной формы тестостерона при заместительной терапии, проанализированных Szeinbach S.L. и Qaseem A. и соавт., 53% пациентов, получавших лечение тестостероном, выбрали инъекционный препарат, в основном из-за меньшей стоимости. Однако в других исследованиях были проанализированы предпочтения среди пациентов, которые применяют ТЗТ более чем 1 мес, в ходе которых обнаружено, что большинство (71% больных) предпочитают гель или пластырь вместо инъекции по причине удобства, простоты использования [30–33].

По мере накопления сведений о значимости дефицита тестостерона в патогенезе различных нозологий все чаще рассматривается вопрос целесообразности использования трансдермального геля тестостерона off label. Полученные положительные результаты относительно его применения у трансгендерных мужчин, у детей с конституционной задержкой роста, конечно, пока не могут быть рекомендованы для широкого использования в рутинной клинической практике, однако, безусловно, являются интересными в перспективе дальнейшего научно-практического поиска [2, 34]. В настоящее время многими авторитетными организациями и медицинскими сообществами, занимающимися проблемами андрогенного дефицита, в частности Европейской ассоциацией урологов (EAU), Международным обществом по изучению вопросов старения и здоровья мужчин (ISSAM), ENDO, PAЭ, признано, что на первом этапе ТЗТ следует отдавать предпочтение ЛП короткого действия, позволяющим экстренно прекратить фармакотерапию при появлении нежелательных лекарственных реакций. К таковым ЛП относится 1% гель тестостерона (Андрогель), обеспечивающий равновесную концентрацию тестостерона без супрафизиологических колебаний [5].

Однако современные пероральные формы тестостерона потенциально могут в скором времени составить конкуренцию трансдермальным. До недавнего времени для

практического применения были доступны лишь 17- α -килированные андрогены (в частности, метилтестостерон), имеющие далекий от совершенства профиль «эффективность-безопасность», в связи с чем не получившие широкого распространения для лечения гипогонадизма. При этом с точки зрения фундаментальной фармакологии пероральные формы тестостерона удобны, просты в использовании и лишены таких стандартных для других форм проблем, как болезненность инъекций, сыпь и другие кожные реакции, контакт (перенос) лекарственного средства с партнером/ребенком. Поэтому разработка новых пероральных тестостеронсодержащих ЛП продолжалась.

Новый виток в развитии ТЗТ произошел в последние 2–3 года после обнародования результатов исследований нового высокобиодоступного перорального ундеканоата тестостерона. Его особенностью является аутоэмульгация. Такая форма тестостерона находится в составе самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства, что обеспечивает абсорбцию эфиров тестостерона в лимфатическую систему кишечника, тем самым избегая эффекта первого прохождения через печень. Кроме того, этот состав обеспечивает абсорбцию после перорального приема с обычной едой, в отличие от пищи с высоким содержанием жира, необходимой для предшествующих форм [35]. В 2019 г. FDA одобрило препарат Jatenzo, а в 2020 г. предварительное одобрение получил еще один биодоступный пероральный ЛП тестостерона — Tlando, который получил окончательное разрешение к применению в 2022 г., по окончании срока эксклюзивности для Jatenzo.

Ряд исследований уже показал эффективность и удобство этих пероральных форм. Эта форма тестостерона ундеканоата (например, препарат JATENZO) приводит к адекватным уровням тестостерона в сыворотке в пределах физиологического диапазона при меньших дозировках и меньшей кратности приема, чем у ранних пероральных форм (например, Андриола) [36, 37]. В исследованиях Tlando также было показано, что он может обеспечить ТЗТ без многократного титрования дозы, что потенциально улучшает комплаентность [38–40]. В другом клиническом исследовании оценивалось влияние нового перорального ЛП тестостерона на функции сердечно-сосудистой системы. В результате у участников исследования с артериальной гипертензией в анамнезе, получавших антигипертензивную терапию, и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось большее увеличение как артериального давления, так и частоты сердечных сокращений в амбулаторных условиях на фоне приема тестостерона ундеканоата в дозе от 100 мг один раз в день до 400 мг два раза в день, чем у тех, у кого не было этих 2 сопутствующих заболеваний. У мужчин с гипогонадизмом, которые не получали антигипертензивные препараты, наблюдались незначительные изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений [41].

Кроме этого, пероральное лечение тестостерона ундеканоатом может быть использовано в качестве эффективной и безопасной альтернативы терапии при гипогонадизме в странах, где наружные формы дигидротестостерона недоступны [42].

Исследования новых пероральных форм тестостерона продолжают. В частности, по оценке

удовлетворенности пациентов препаратом Jatenzo по сравнению с другими формами терапии тестостероном [43], эффективности ундеканата с последующим применением энзалутамида в качестве терапии для мужчин с метастатическим раком ПЖ [44], лечению гипогонадизма при сопутствующем заболевании почек [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку старение населения приводит к увеличению доли пожилых людей во всем мире, общая распространенность сопутствующих заболеваний, которые повышают риск мужского гипогонадизма, вероятно, возрастет, и бремя этого состояния и сопутствующих заболеваний, связанных с ним, станет больше. Поэтому необходимо рассмотреть доступные варианты лечения мужского гипогонадизма, особенно те, которые также могут обеспечить дополнительные преимущества с точки зрения снижения влияния сопутствующих заболеваний. Такие варианты включают ТЗТ, которая, как было показано, облегчает клиническую, экономическую и гуманистическую нагрузку, связанную с этими состояниями. Среди преимуществ — облегчение симптомов, повышение либидо, мышечной силы, нормализация плотности костей, о которых сообщают пациенты и которые сохраняются в долгосрочной перспективе. Ограничения включают мониторинг параметров ПЖ, который может потребоваться во время лечения, а также негативное влияние на мужскую фертильность и эритроцитоз.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что приоритет современной ТЗТ при гипогонадизме у мужчин продолжают составлять трансдермальные формы тестостерона. Для 1% геля тестостерона к настоящему времени уже накоплены убедительные данные,

доказывающие наличие у него благоприятного профиля «эффективность-безопасность». На фоне ТЗТ данным ЛП становится возможным достижение и поддержание целевого уровня тестостерона в плазме крови без риска его супрафизиологических пиков, обеспечивающего клинически значимый регресс признаков гипогонадизма (улучшение эректильной функции, полового влечения) и улучшение качества жизни пациентов на фоне низкого риска развития побочных эффектов.

Новой «волной» в ТЗТ может стать применение биодоступных пероральных форм ундеканата тестостерона, однако оценка их эффективности и безопасности требует дальнейших исследований. В данном аспекте крайне важно, чтобы на фоне простоты и удобства использования этих форм не были недооценены потенциальные нежелательные лекарственные реакции (в частности, сердечно-сосудистые риски). Поэтому, на наш взгляд, пока говорить о таких ЛП как первой линии ТЗТ при гипогонадизме у мужчин было бы преждевременно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы участвовали в формировании концепции работы, поиске, анализе и отборе источников информации, написании статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5 — С. 60-71. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, et al. Clinical guide diagnosis and treatment gipogonadism (geficit of testosterone). The project. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):60-71. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156560-71>
2. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 3. — №10-2. — С. 96-100. [Demidova TYu, Skuridina DV. Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2019;3(10-2):96-100. (In Russ.)].
3. Тишковский С.В., Никонова Л.В. Мужской гипогонадизм: особенности диагностики и лечения // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. — 2021. — Т. 2. — № 77. — С. 41-48. [Tishkovskii SV, Nikonova LV. Male hypogonadism: features of diagnosis and treatment. *Lechebnoe delo: nauchno-practicheskii gurnal*. 2021;2(77):41-48. (In Russ.)].
4. Dohle (Chair) GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, et al. *EAU Guidelines on Male Hypogonadism*. European Association of Urology; 2016. 26 p.
5. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы — новые возможности // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2017. — Т. 2. — №19. — С. 55-65 [Ametov AS, Pashova EYu. Testosterone therapy evolution. New preparations — new benefits. *Endocrinologia: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;2(19):55-65. (In Russ.)].
6. Калинин С.Ю., Тюзиков И. А., Ворслов Л.О., и др. Пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеканата для лечения мужского гипогонадизма: опыт 10-летнего клинического применения — от истории создания до современной доказательной базы эффективности и безопасности // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — №35. — С. 24-33. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Vorslov LO, et al. A Prolonged Release Injectable Testosterone Undecanoate for Treatment of Male Hypogonadism: a 10-Year Experience of Clinical Usage — from a Story of Development to the Modern Evidence-Based Efficacy and Safety. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;35:24-33. (In Russ.)].
7. Arver S, Stief C, de la Rosette J, et al. A new 2% testosterone gel formulation: a comparison with currently available topical preparations. *Andrology*. 2018;6(3):396-407. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12487>
8. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
9. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-1744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
10. Snyder PJ. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. *UpToDate* [Internet]. 2022. [cited 2022 Jun 01] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-male-hypogonadism#>

11. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 496-507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>
12. Year BB, Wu FCW. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):56-65. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13888>
13. Моргенталер А., Цицман М., Трейш А.М., и др. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т.13. — №3. — С. 15-31. [Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, et al. The consensus recommendations of a group of international experts on the fundamental concepts related to the issues of testosterone deficiency and its treatment. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):15-31. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016315-31>
14. Ефремов Е.А., Красняк С.С. Возможные риски при терапии тестостероном // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2017. — Т. 1. — №1. — С. 90-96. [Efremov EA, Krasnyak SS. Vozmozhnye riski pri terapii testosteronom. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologia*. 2017;1(1):90-96. (In Russ.).]
15. Yassin A, Nettleship JE, Talib RA, 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):64-69. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1126573>
16. Favilla V, Cimino S, Castelli T, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2010;106(11):1700-1703. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09459.x>
17. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, et al. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int*. 2010;105(11):1554-1559. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09090.x>
18. Ponce OJ, 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):1745-1754. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00404>
19. Fernández-Balsells MM, Murad MH, 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):2560-2575. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2575>
20. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-624. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
21. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043>
22. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):105-118. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0830>
23. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(3):526-540. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>
24. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, et al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1187. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1573>
25. Petering RC, Brooks NA. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):441-449.
26. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-R116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
27. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of Testosterone Therapy With Risk of Venous Thromboembolism Among Men With and Without Hypogonadism. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):190-197. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5135>
28. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1247-1264. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.913022>
29. Kang D-Y, Li H-J. The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels in Men Being Treated for Hypogonadism. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e410. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000410>
30. Szeinbach SL, Enrique Seoane-Vazquez, Summers KH. Development of a men's Preference for Testosterone Replacement Therapy (P-TRT) instrument. *Patient Prefer Adherence*. 2012;94(3):631. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S35840>
31. Qaseem A, Horwath CA, Vijan S, et al. Testosterone Treatment in Adult Men With Age-Related Low Testosterone: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):126. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-0882>
32. Liu J-D, Wu Y-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(18):2229-2236. doi: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000407>
33. Yeo S, Holl K, PeñaHerrera N, et al. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities, and the Clinical, Economic, and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy: A Narrative Review. *Clin Outcomes Res*. 2021;13(2):31-38. doi: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S285434>
34. Фадеева Е.А. Эффективность заместительной гормональной терапии у мальчиков с гипогонадизмом // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2016. — №5. — С. 814. [Fadeeva EA. Efficiency of hormonal replacement therapy in boys with hypogonadism. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;5:814 (In Russ.).]
35. Swerdloff RS, Wang C, White WB, et al. A New Oral Testosterone Undecanoate Formulation Restores Testosterone to Normal Concentrations in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2515-2531. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa238>
36. Patel M, Muthigi A, Ramasamy R. JATENZO®: Challenges in the development of oral testosterone. *Int J Impot Res*. 2021;105(8):2515-2531. doi: <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00461-4>
37. Newell-Price J, Huatan H, Quirke J, et al. An oral lipidic native testosterone formulation that is absorbed independent of food. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(5):607-615. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0606>
38. DelConte A, Papangkorn K, Kim K, et al. A new oral testosterone (TLANDO) treatment regimen without dose titration requirement for male hypogonadism. *Andrology*. 2022;10(4):669-676. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13153>
39. Bruno BJ, Vangara K, Kim K, et al. TLANDO, a Novel Oral TRT, Improves Sexual and Mental Domain Outcomes in Hypogonadal Men. *J Endocr Soc*. 2021;5(S1):A495-A496. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1012>
40. Papangkorn K, Vangara K, Bruno BJ, et al. Efficacy and Safety of TLANDO, A Novel Oral Easy to Prescribe and Use TRT Option. *J Endocr Soc*. 2021;5(S1):A486-A486. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.994>
41. White WB, Bernstein JS, Rittmaster R, et al. Effects of the oral testosterone undecanoate Kyzatrex™ on ambulatory blood pressure in hypogonadal men. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1420-1430. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14297>
42. Saenger P, Steiner M. Oral testosterone undecanoate is an effective treatment for micropenis therapy. *Pediatr Investig*. 2021;5(4):323-324. doi: <https://doi.org/10.1002/ped4.12304>
43. Manuel ML. Patient Satisfaction After Switching to Oral Testosterone Undecanoate. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04983940?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=3&rank=12>
44. Denmeade S, Sullivan R. Safety and Efficacy of Oral Testosterone Undecanoate Followed by Enzalutamide as Therapy for Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081193?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=3&rank=11>
45. Dhindsa S, Newman J. Testosterone Treatment in Men With Chronic Kidney Disease. [Internet]. 2022. [cited 2022 Aug 01] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249634?term=Oral+Testosterone+Undecanoate&draw=4&rank=28>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор [**Natalya I. Volkova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: Rostov-on-Don, Nachichevansky street, 29]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; eLibrary SPIN: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент [Andrey V. Safronenko, MD, PhD, Associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; eLibrary SPIN: 3448-9574; e-mail: andrejsaf@mail.ru

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., доцент [Elena V. Gantsgorn, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; eLibrary SPIN: 4797-6070; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант [Yuliya S. Degtyareva, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>; eLibrary SPIN: 8935-5325; e-mail: yu.s.degtyareva@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дегтярева Ю.С. Клинико-фармакологические основы применения лекарственных препаратов тестостерона для заместительной гормональной терапии при гипогонадизме у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12850>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Safronenko AV, Gantsgorn EV, Degtyareva YuS. Clinical and pharmacological basis of the use of testosterone drugs for hormonal replacement therapy for hypogonadism in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12850>