Тестостерон-заместительная терапия в 21 веке: что нужно знать практическому врачу?

Апетов Сергей Сергеевич, к.м.н., г Москва

Используемые сокращения

- ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия
- ПСА – простатспецифический антиген
- РПЖ – рак предстательной железы
- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- НМП – нижние мочевые пути
- IPSS - (International Prostate Symptom Score) - международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах

Апетов С.С., 2021 (с)

«Белые пятна» тестостерон-заместительной терапии

- В США тестостерон одобрен для лечения классического гипогонадизма, вызванного известными заболеваниями яичек, гипофиза и гипоталамуса, но не одобрен для лечения возрастного снижения уровня тестостерона.
- Тем не менее, большинство рецептов на тестостерон в Соединенных Штатах выписано для мужчин среднего и старшего возраста, у которых есть симптомы, общие для старения и гипогонадизма, но которые не соответствуют критериям гипогонадизма.

Апетов С.С., 2021 (с)

Первичный гипогонадизм

ЛАБОРАТОРИЯ ЛиТех

(495) 589-14-03 www.analyz24.ru

Пациент: [redacted]

Направление: [redacted] Дата поступления: [redacted]

Организация: **ПОЛИКЛИНИКА**

Возраст:

Лабораторный анализ гормонов I

Исследование	Норма	Результат
ЛГ	мМЕ/мл Ж:Iфаза 1,1-11,6; IIфаза 0-14,7; овуляторный пик 17-77; постменопауза 11,3-40; Ж: 1-3 лет 1,3 Ж 4-6 лет 0,8 Ж: 7-10 лет 0,9 Ж: 11-13 лет 0,7-1,9 М: 1-3лет 0,8-1,3 М: 4-6лет 0,7-6,5 М: 7-10лет 0,7-2,1 М: 11лет 0,3-1,4 М: 12лет 0,3-3,5 М: 13лет 0,4-4,6 М: 14лет 0,6-5,8 М : 15-16лет 0,5-8,0 М: 17 лет 0,9-4,5 М: >18лет1,6-4,8	43,7
ФСГ	мМЕ/мл "Ж:Iфаза 2,8-11,3;IIфаза 1,2-9; овуляторный пик 5,8-21; постменопауза 21,7-153; Мужчины: 0,7-11,1	95,0
Пролактин	мМЕ/л "Ж:Iфаза 95-700;IIфаза 104-848; овуляторный пик 133,6-975; Беременные:1тр 68-912; 2тр 275-3519;3тр 275-6742; М:53-360,4	485
Тестостерон	нмоль/л "Ж:0-2,53 постменопауза 0-1,49 Ж: 1-10лет 0,034-0,69 М: 1-10лет 0,069-1,04 М: 20-49 лет 5,5-29,57 >50 лет 4,47-26,59 Значения, рекомендованные ISSAM: 12-35	6,10

Апетов С.С., 2021 (с)

Вторичный гипогонадизм

[redacted] **СЕРГЕЕВИЧ**

Пол: **Муж**

Возраст: **18 лет**

ИНЗ: [redacted]

Дата взятия образца: 07.07.2015 09:11

Дата поступления образца: 07.07.2015 15:55

Врач: 07.07.2015 19:04

Дата печати результата: 07.07.2015 19:20

ИНВИТРО®

Геколаб ООО

8 (495) 363-0-363

107076, Москва, ул. Стромынка, д. 2

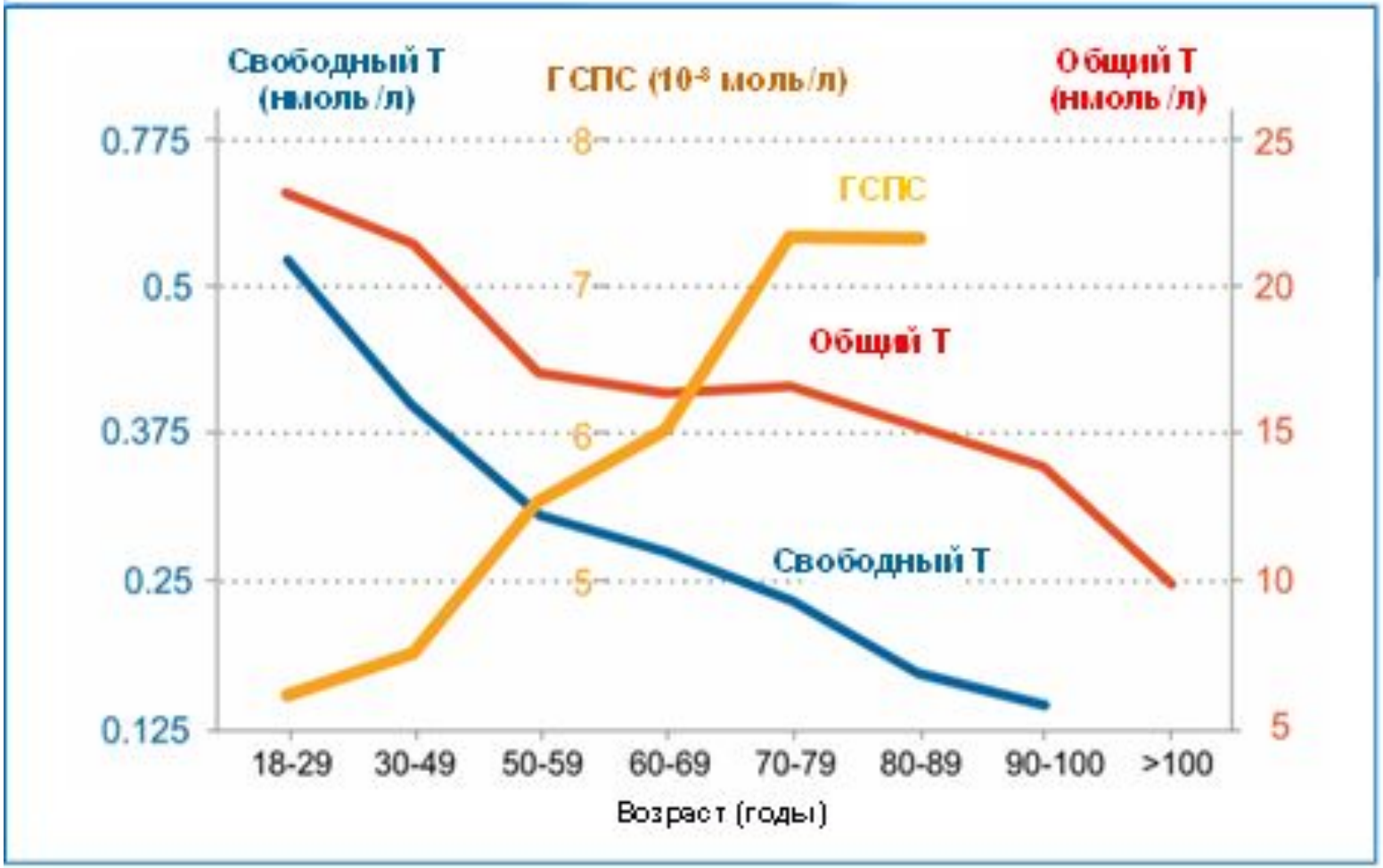
Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения	Комментарий
ФСГ	**0.26***	мМЕд/мл	0.95 - 11.95	
ЛГ	**0.20***	мМЕд/мл	1.14 - 8.75	
Тестостерон	**4.10***	нмоль/л	5.76 - 30.43	Значения, рекомендованные ISSAM: 12 - 35
ГСПГ	**34.1**	нмоль/л	13.5 - 71.4	
ИСТ- индекс своб. тестостерона	**12.0***	%	20.4 - 81.2	

*Результат, выходящий за пределы референсных значений

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта http://www.invitro.ru/ с его описанием

Апетов С.С., 2021 (с)

Секреция тестостерона с возрастом у мужчин



Vermeulen A, Ann Med 1993;25:531

Апетов С.С., 2021 (с)

Возрастной андрогенный дефицит

лаборатория ДИАЛАБ

Клинико-диагностическая лаборатория «ДиаЛаб»

www.dialab.ru
8 (800) 301-50-80
Лицензия ЛО-77-01-016336

Пациент: [redacted] **ИВАН ФЕДОРОВИЧ**
Дата рождения: **27.08.1939 (79)** Пол: **М**
Дата взятия биоматериала: **13.02.2019**
Дата регистрации биоматериала: **14.02.2019**
Диагноз: **-**

Учреждение: **ООО "Центр здоровья матери и ребенка - ДиаЛаб"**
Врач: **Апетов С.С.**
№ пробы: [redacted]

Гормональные исследования

Показатель	*Результат*	*Ед. изм.*	*Референсные значения*
Тестостерон общий	18.24	нмоль/л	5.2 - 23.7 ---------- 13.0 - 33.0*
ГСПГ	72.50	нмоль/л	15.1 - 85.0

Апетов С.С., 2021 (с)

Критерии диагностики андрогенного дефцита

- Снижение общего/свободного тестостерона
- Клинические симптомы, ассоциированные с андрогенным дефицитом

Апетов С.С., 2021 (с)

Референсные значения тестостерона у мужчин различаются в разных странах

- Эндокринное общество США приводит нормальный общий эталонный диапазон тестостерона как 9,2-31,8 нмоль/л у здоровых мужчин без ожирения в возрасте 19–39 лет[1].
- Американское ассоциация урологов (AUA) рекомендует диагностический порог общего тестостерона 10,4 нмоль/л для диагностики возрастного андрогенного дефицита[2]

[1]Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1161–1173.
[2]Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, Lightner DJ, Miner MM, Murad MH, Nelson CJ, Platz EA, Ramanathan LV, Lewis RW. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018 Aug;200(2):423-432.

Апетов С.С., 2021 (с)

Референсные значения тестостерона у мужчин различаются в разных странах

- Эндокринное общество Австралии называет эталонные диапазоны на основе масс-спектрометрии для мужчин в возрасте 21–35 лет с нормальной репродуктивной функцией (подтвержденной нормальным состоянием яичек и спермограммы)[1] 10,4–30,1 нмоль/л, а для здоровых мужчин в возрасте 70–89 лет[2]: 6,4 -25,7 нмоль/л.
- Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует использовать диагностический порог 12,1 нмоль/л для диагностики возрастного андрогенного дефицита[3].

[1]Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, et al. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5928–5936.
[2]Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4030–4039.
[3]Dohle G. Arver S. Bettocchi C. Jones T. Kliesch **S.** EAU guidelines on malehypogonadism.2018http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/

Апетов С.С., 2021 (с)

Клинические проявления гипогонадизма у мужчин

- Слабость, быстрая утомляемость, упадок жизненных сил
- Снижение полового влечения
- Эректильная дисфункция
- Повышенная потливость
- Депрессия
- Метаболический синдром – абдоминальное ожирение (ОТ≥94 см), артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия
- Нарушение мочеиспускания (ишемия мочевого пузыря)

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона и клинические проявления гипогонадизма

Zitzmann M, et al. JCEM 2006;91:4335-4343

Апетов С.С., 2021 (с)

Необходимые исследования

Опросники: AMS, МИЭФ-5 – позволяют заподозрить дефицит тестостерона

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови
- Биохимия крови (включая липидограмму и глюкозу)
- Гормональное обследование: ЛГ, общий тестостерон*, ГСПГ, ТТГ, пролактин
- ПСА у мужчин > 35 лет

Апетов С.С., 2021 (с)

*Взятие крови для определения уровня тестостерона у всех пациентов рекомендуется производить натощак, между 7 и 11 часами утра, анализ должен проводиться

Противопоказания для ТЗТ

- Рак грудной железы
- Рак предстательной железы или подозрение на него (ПСА > 3 нг/мл у необследованных на РПЖ)
- Первые 6 месяцев после острого сердечно-сосудистого события (инфаркта миокарда или инсульта)
- Выраженная сердечная недостаточность (класс III или IV)
- Гематокрит более 50%
- Тяжёлые симптомы нижних мочевых путей (IPSS > 19)

Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D, Wu FC. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2020 Sep;8(5):970-987.

Апетов С.С., 2021 (с)

Гипогонадизм и уровень ПСА

Пациент: [redacted]
Направление:

Дата поступления: **24.12.2017**

Организация: ЛПУ 0349 **СХОДНЯ**
Адрес: 141421,Московская обл,Городской округ Химки, микрорайон Сходня,ул.Кирова,д.3

Пол: **муж.**
Возраст/дата рождения: **1966**

Лабораторный анализ гормонов

Исследование	Результат	Норма	Ед. изм
ЛГ	2,43	0,8-8,4	мМЕ/мл
Пролактин	79,5	53,0-360,0	мМЕ/л
Тестостерон	9,88	Ж: 0,9-2,5 М:20-45лет 5,5-25,2 М: 46-99 лет 4,5-26,6 Согласно рекомендациям ISSAM,EAU рекомендуемые терапевтические пределы для мужчин 18-50лет: 12-35 нмоль/л	нмоль/л
ГСПГ	35,6	10-57	нмоль/л
ТТГ	0,454	0.4-4.0	мкМЕ/мл

Пациент: [redacted]
Направление:

Дата поступления: **24.12.2017**

Организация: ЛПУ 0349 **СХОДНЯ**
Адрес: 141421,Московская обл,Городской округ Химки, микрорайон Сходня,ул.Кирова,д.3

Пол: **муж.**
Возраст/дата рождения: **1966**

Лабораторный анализ антигенов

Исследование	Результат	Норма	Ед. изм
ПСАобщ.	**13,9**	0,04-4,0	нг/мл
ПСА св.	1,87		нг/мл
ПСАсвоб.(%)	13,45	>15%-благоприятный прогноз <15%-неблагоприятный прогноз	

- В исследовании[1] с участием 345 мужчин с гипогонадизмом и ПСА <4,0 нг / мл РПЖ был обнаружен у 21% мужчин с уровнем Т <8,7 нмоль/л, по сравнению с 12% мужчин с уровнем Т> 8,7 нмоль/л.

[1]Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. Urology. 2006;68(6):1263–1267.

Апетов С.С., 2021 (с)

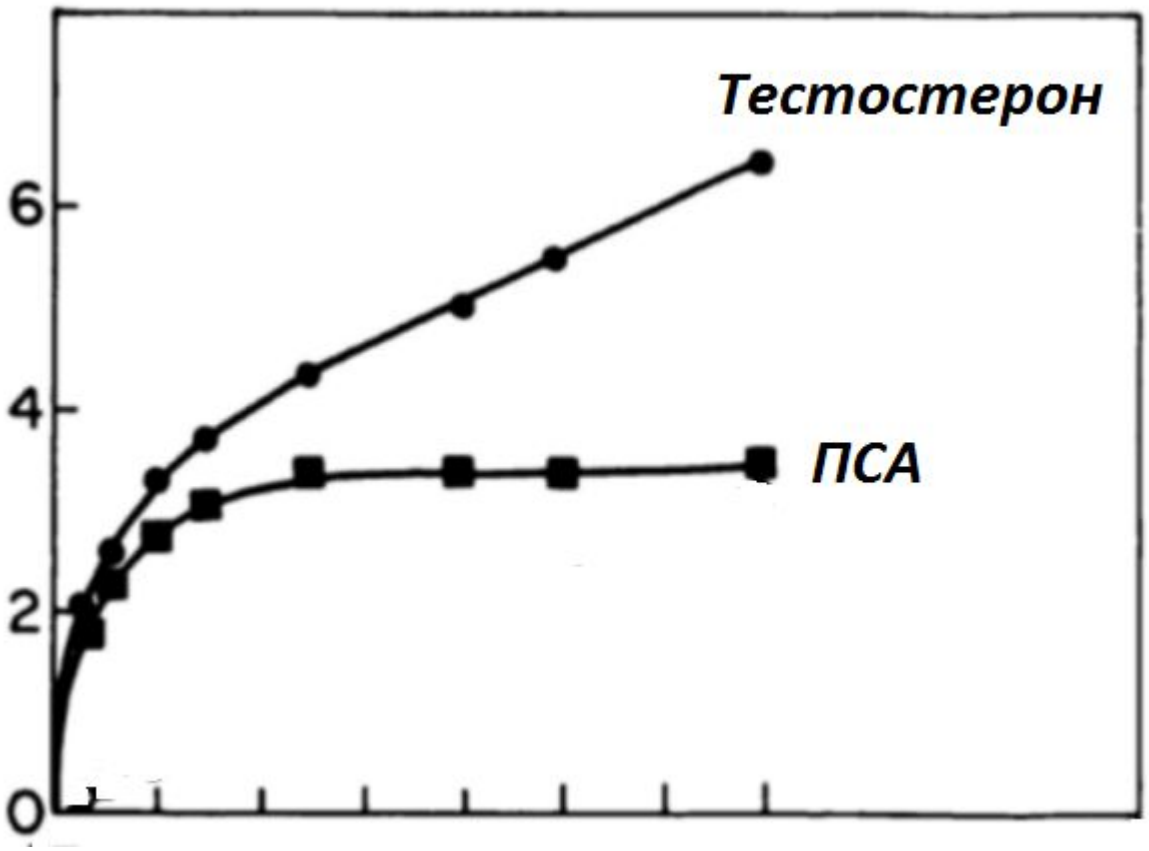
Причины повышения ПСА на фоне тестостерон-заместительной терапии

- «Теория насыщения»: согласно этой теории, тестостерон и его внутриклеточный метаболит 5α-ДГТ имеют решающее значение для роста ткани простаты, но только при превышении физиологических концентраций.
- Теория утверждает, что концентрация тестостерона в сыворотке имеет ограниченную способность стимулировать рост простаты и ПСА.
- Механизм модели насыщения может заключаться в недостаточном поглощении простатой экзогенного тестостерона при достижении определённого уровня тестостерона сыворотки, что защищает простату от больших изменений сывороточных андрогенов[1, 2].

[1]Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):310-20.
[2]Bell MA, Campbell JD, Joice G, Sopko NA, Burnett AL. Shifting the Paradigm of Testosterone Replacement Therapy in Prostate Cancer. *World J Mens Health*. 2018;36(2):103-109.

Аметов С.С., 2021 (с)

Взаимосвязь тестостерон-ПСА: теория насыщения



Апетов С.С., 2021 (с)

Причины повышения ПСА на фоне тестостерон-заместительной терапии

- Микрокарциномы («оккультный рак») предстательной железы: истинная распространённость не изучена.
- Возрастное снижение уровня тестостерона делает ПСА нечувствительным в качестве скринингового теста на рак простаты
- Андрогенная зависимость рака простаты может привести к тому, что у мужчин с низким уровнем общего или свободного тестостерона будут ложно нормальные уровни ПСА и результаты пальцевого ректального исследования, тем самым маскируя признаки рака у некоторых пациентов.

Апетов С.С., 2021 (с)

Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA. 1996 Dec 18;276(23):1904-6.

ТЗТ и микрокарциномы простаты

- В исследовании 776 мужчин с гипогонадизмом и отрицательным результатом скрининга на РПЖ на момент начала терапии показано, что ТЗТ может ускорить диагностику скрытого рака, не влияя на общую заболеваемость РПЖ при 7-летнем наблюдении.
- Не наблюдалось значительных различий между группой ТЗТ и группой без ТЗТ в заболеваемости раком в конце периода исследования (9/398 против 5/230 соответственно, p = 0,9999), даже после поправки на различные факторы, включая возраст и уровень ПСА.
- Все случаи рака простаты в группе ТЗТ были диагностированы в среднем в течение 18 месяцев после начала лечения по сравнению с 24 месяцами в группе без ТЗТ.

Zhang X, Zhong Y, Saad F, Haiden K, Haiden A, Xu X. Clinically occult prostate cancer cases may distort the effect of testosterone replacement therapy on risk of PCa. World J Urol. 2019;37(10):2091–2097.

Алетов С.С., 2021 (с)

Цели тестостерон-заместительной терапии

- Восстановление физиологических концентраций общего тестостерона
- Купирование симптомов, ассоциированных с андрогенным дефицитом
- Купирование метаболических нарушений, ремиссия диабета 2 типа.

Апетов С.С., 2021 (с)

Цели тестостерон-заместительной терапии: какой уровень общего тестостерона лучше?

- Исследование HIMS, проведённое в Австралии в период с 2001–2010 гг включало возрастных мужчин (средний возраст 70–89 лет).
- В данном исследовании было показано, что самая высокая смертность в этой возрастной группе была при самых низких значениях уровня тестостерона (0,25–9,82 нмоль/л), а следующая по риску смерти оказалась группа с самым высоким уровнем тестостерона (15,79–46,5 нмоль/л).
- Самый же низкий риск смерти был отмечен при уровне общего тестостерона 12,56–15,75 нмоль/л[1].

[1]Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP, Golledge J, Norman PE, Flicker L. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;99(1):E9-18.

Апетов С.С., 2021 (с)

Преимущества ТЗТ, помимо улучшения половой функции

- Уменьшение висцеральной жировой ткани
- Увеличение мышечной массы
- Снижение риска развития диабета 2 типа
- Отсутствие перехода предиабета в диабет 2 типа
- Снижение интенсивности симптомов НМП, в том числе ноктурии
- Увеличение минеральной плотности костной ткани

Апетов С.С., 2021 (с)

Как долго применять тестостерон-заместительную терапию?

- Эффективность
- Безопасность

Апетов С.С., 2021 (с)

Эффективность терапии гипогонадизма зависит от её длительности

> Aging Male. 2020 Aug 26;1-13. doi: 10.1080/13685538.2020.1793132. Online ahead of print.

Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial)

Kristina Groti Antonič [1 2], Blaž Antonič [3], Ivan Žuran [4], Marija Pfeifer [2]

- В исследовании по применению тестостерона было показано, что наилучшие показатели тощаковой глюкозы, гликированного гемоглобина, HOMA-IR, ИМТ, тестостерона и поток-опосредованной вазодилятации достигались только спустя 2 года от начала терапии.
- Клинические проявления андрогенного дефицита полностью купировались также только спустя 2 года от начала терапии.

Groti Antonič K, Antonič B, Žuran I, Pfeifer M. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). Aging Male. 2020 Aug 26:1-13.

Апетов С.С., 2021 (с)

Сердечно-сосудистая безопасность ТЗТ также зависит от длительности

Observational Study > Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jun;4(6):498-506.

Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study

Christopher J D Wallis [1], Kirk Lo [2], Yuna Lee [3], Yonah Krakowsky [1], Alaina Garbens [1], Raj Satkunasivam [1], Sender Herschorn [1], Ronald T Kodama [1], Patrick Cheung [4], Steven A Narod [5], Robert K Nam [6]

- Наблюдательное когортное исследование в Канаде, средний возраст 66 лет, 10311 мужчин, получавших заместительную терапию тестостероном, и 28029 мужчин контрольной группы.

Средняя длительность терапии	3,6 года	5,3 года	7,5 лет
Относительный риск сердечно-сосудистых событий (95% ДИ)	1,26 (1,09-1,46)	1,16 (1,00-1,35)	0,84 (0,72-0,98)
Относительный риск смерти	1,11 (1,03-1,20)	0,90 (0,83-0,97)	0,67 (0,62-0,73)

Снижение риска

Wallis CJ, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, Herschorn S, Kodama RT, Cheung P, Narod SA, Nam RK. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jun;4(6):498-506.

Апетов С.С., 2021

С чем связано кратковременное повышение риска тромбозов на фоне ТЗТ?

J Investig Med. 2018 Apr;66(4):733-738. doi: 10.1136/jim-2017-000637. Epub 2017 Dec 15.

Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone–thrombophilia interactions

Charles J Glueck [1], Naila Goldenberg [1], Ping Wang [1]

- Частота тромботических событий была максимальной через 3 месяца после начала ТЗТ, с быстрым снижением частоты тромбоэмболии к 10 месяцам.
- Наиболее значимыми факторами риска являлись мутации 5 фактора (Лейденовская мутация) и повышение волчаночного антикоагулянта.
- ТЗТ может взаимодействовать с лежащей в основе тромбофилией гипофибринолизом, способствуя развитию тромбоэмболии.

Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone-thrombophilia interactions. J Investig Med. 2018 Apr;66(4):733-738.

С чем связано кратковременное повышение риска тромбозов на фоне ТЗТ?

J Investig Med. 2018 Apr;66(4):733-738. doi: 10.1136/jim-2017-000637. Epub 2017 Dec 15.

Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone–thrombophilia interactions

Charles J Glueck [1], Naila Goldenberg [1], Ping Wang [1]

- Авторы предлагают не начинать ТЗТ у пациентов с установленной тромбофилией.
- Перед началом ТЗТ следует рассмотреть возможность скрининга на тромбофилии и нарушения гемостаза, чтобы выявить мужчин с высоким риском тромбоэмболии, которые имеют неблагоприятное соотношение риск/польза для ТЗТ.

Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone-thrombophilia interactions. J Investig Med. 2018 Apr;66(4):733-738.

European Academy of Andrology (EAA) guidelines* on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males

Giovanni Corona[1] | Dimitrios G. Goulis[2] | Ilpo Huhtaniemi[3,4] | Michael Zitzmann[5]
Jorma Toppari[4,6] | Gianni Forti[7] | Dirk Vanderschueren[8] | Frederick C. Wu[9]

Recommendation #27. We suggest obtaining a detailed personal and family history of venous thromboembolism (VTE) and risk factors for VTE prior to initiating TRT (2⊕○○○).

- Клиническое руководство Европейской академии андрологов 2020 г (консенсус экспертов из Италии, Греции, Великобритании, Германии, Финляндии и Бельгии) рекомендует собирать детальный личный и семейный анамнез венозной тромбоэмболии и выявлять её факторы риска перед началом ТЗТ.

Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D, Wu FC. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2020 Sep;8(5):970-987.

Апетов С.С., 2021 (с)

Мониторинг терапии тестостероном

EDITOR'S CHOICE

Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline FREE

Shalender Bhasin, Juan P Brito, Glenn R Cunningham, Frances J Hayes, Howard N Hodis, Alvin M Matsumoto, Peter J Snyder, Ronald S Swerdloff, Frederick C Wu, Maria A Yialamas

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 103, Issue 5, 1 May 2018, Pages 1715–1744, https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229

Published: 17 March 2018

- Мы рекомендуем консультацию уролога для мужчин с гипогонадизмом, получающих тестостерон, если в течение первых 12 месяцев терапии наблюдается подтвержденное увеличение ПСА > 1,4 нг/мл от исходного уровня, уровень ПСА > 4,0 нг/мл или патология простаты, обнаруженная при ультразвуковом или ректальном исследовании.
- Через 1 год от начала терапии мониторинг предстательной железы должен соответствовать стандартным рекомендациям по скринингу рака предстательной железы на основании расы и возраста пациента.

.J Clin Endocrinol Metab 103: 1715–1744, 2018

Апетов С.С., 2021 (с)

На каких пациентов, получающих ТЗТ, следует обратить особое внимание

- Повышение ПСА > 1,4 нг/мл за первые 3-6 месяцев терапии.
- Повышение ПСА на 1,4 нг/мл за любой год наблюдения.
- Повышение ПСА> 4,0 нг/мл на фоне терапии.
- Скорость повышения ПСА > 0,4 нг/мл в год, при последовательной оценке ПСА в течение 2 и более лет.
- Выявленная аномалия при пальцевом ректальном исследовании.
- Ухудшение симптомов НМП.
- Оценка симптомов простаты Американской урологической ассоциации или IPSS> 19.
- Концентрация гемоглобина > 180-185 г/л, гематокрита > 50-54%.

Апетов С.С., 2021 (с)

Терапия тестостероном при ДГПЖ

Randomized Controlled Trial > J Urol. 2011 Jul;186(1):191-7. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.026.

Dutasteride reduces prostate size and prostate specific antigen in older hypogonadal men with benign prostatic hyperplasia undergoing testosterone replacement therapy

Stephanie T Page [1], Lianne Hirano, Janet Gilchriest, Manjiri Dighe, John K Amory, Brett T Marck, Alvin M Matsumoto

- Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в 2 группах: Андрогель + плацебо (I группа), либо Андрогель + Дутастерид 0,5 мг (II группа).
- Пациенты – мужчины в возрасте 51-82 года с симптомами ДГПЖ (IPSS 8-20), объёмом простаты > 30 см³, уровнем общего тестостерона < 9,7 нмоль/л.
- Длительность наблюдения – 6 мес.
- Оценивались уровни общего тестостерона, ПСА, объём простаты и баллы IPSS.

Апетов С.С., 2021 (с)

Page ST, Hirano L, Gilchriest J, Dighe M, Amory JK, Marck BT, Matsumoto AM. Dutasteride reduces prostate size and prostate specific antigen in older hypogonadal men with benign prostatic hyperplasia undergoing testosterone replacement therapy. J Urol. 2011 Jul;186(1):191-7.

Терапия тестостероном при ДГПЖ

- Уровень тестостерона в сыворотке крови увеличился примерно до среднего уровня в обеих группах.
- Уровень дигидротестостерона в сыворотке увеличивался только в группе Андрогель + плацебо и снижался в группе Андрогель + Дутастерид.
- В группе Андрогель + дутастерид объем простаты и ПСА снизились на 12% ± 2,5% и 35% ± 5%, соответственно, по сравнению с группой, получавшей только Андрогель, в которой объем простаты и ПСА увеличились на 7,5% ± 3,3% и 19% ± 7% (p = 0,03 и p = 0,008) соответственно через 6 месяцев лечения.
- Показатели симптомов простаты (баллы IPSS) улучшились в обеих группах.

Page ST, Hirano L, Gilchriest J, Dighe M, Amory JK, Marck BT, Matsumoto AM. Dutasteride reduces prostate size and prostate specific antigen in older hypogonadal men with benign prostatic hyperplasia undergoing testosterone replacement therapy. J Urol. 2011 Jul;186(1):191-7.

Апетов С.С., 2021 (с)

Фундаментальные положения в отношении дефицита тестостерона и его лечения:

резолюции консенсуса международных экспертов

Mayo Clin Proc. 2016 Jul;91(7):881-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007. Epub 2016 Jun 21.

Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions

Abraham Morgentaler [1], Michael Zitzmann [2], Abdulmaged M Traish [3], Anthony W Fox [4], T Hugh Jones [5], Mario Maggi [6], Stefan Arver [7], Antonio Aversa [8], Juliana C N Chan [9], Adrian S Dobs [10], Geoffrey I Hackett [11], Wayne J Hellstrom [12], Peter Lim [13], Bruno Lunenfeld [14], George Mskhalaya [15], Claude C Schulman [16], Luiz O Torres [17]

- ТЗТ для мужчин с дефицитом тестостерона является эффективной, рациональной и научно обоснованной.
- **Не существует научной основы для каких-либо специфических ограничений, связанных с возрастом, против применения ТЗТ у мужчин.**
- Имеющиеся доказательства не поддерживают положение о повышенном риске СС событий или рака простаты в связи с ТЗТ.

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона связан с тяжестью COVID-19

- Согласно исследованию, представленному на Виртуальном 36-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU), у мужчин с COVID-19 отмечено значительное снижение уровня тестостерона, которое ухудшается в зависимости от тяжести их заболевания.
- «Взаимосвязь очень четкая: чем ниже уровень тестостерона, тем выше тяжесть состояния и вероятность смерти. Я никогда не видел ничего подобного за свои 25 лет работы» - отметил один из авторов исследования Андреа Салония, доктор медицины, Университетская больница Сан-Рафаэле, Милан, Италия.

Severely Low Testosterone in Men With COVID-19: a Case-Control Study. EAU 2021. Abstract PO528

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона связан с тяжестью COVID-19

- В рамках исследования авторы обследовали 286 пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в отделение неотложной помощи своей больницы в период с февраля 2020 г. по май 2020 г.
- Больные COVID-19 сравнивались с 305 добровольцами-мужчинами, сдавшими кровь в больнице за тот же период и были отнесены к категории здоровых и с пациентами, положительными по тесту на SARS-CoV-2, но бессимптомными.

Severely Low Testosterone in Men With COVID-19: a Case-Control Study. EAU 2021. Abstract PO528

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона связан с тяжестью COVID-19

- Авторы обнаружили, что среди тех, кто был госпитализирован с COVID-19, 89,8% пациентов имели гипогонадизм (уровень тестостерона ≤9,2 нмоль/л) при поступлении, по сравнению с 14,9% в здоровой группе контроля и 33% в бессимптомной группе (P <0,0001).
- Средний уровень общего тестостерона среди пациентов с COVID-19 составлял всего 2,5 нмоль/л по сравнению с 11,8 нмоль/л в контрольной группе здоровых людей и 10,4 нмоль/л в группе контроля с бессимптомным COVID-19 (P <0,0001).

Severely Low Testosterone in Men With COVID-19: a Case-Control Study. EAU 2021. Abstract PO528

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона связан с тяжестью COVID-19

- При классификации групп в соответствии с тяжестью заболевания они обнаружили, что пациенты, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии или умерли из-за COVID-19, имели значительно более низкие уровни тестостерона по сравнению с пациентами с более легкой формой заболевания, которые были госпитализированы только в отделение терапии или с легкими симптомами и выписаны домой (P <0,0001).
- Различия сохранялись даже после поправки на возраст, сопутствующие заболевания, значения интерлейкина-6 и индекс массы тела.

Severely Low Testosterone in Men With COVID-19: a Case-Control Study. EAU 2021. Abstract PO528

Апетов С.С., 2021 (с)

Уровень тестостерона связан с тяжестью COVID-19

- Более низкий уровень общего тестостерона при поступлении был значительно связан с повышенным на треть риском смерти после поправки на подтвержденную оценку критического заболевания.
- Авторы отметили ограничение, заключающееся в отсутствии данных об уровнях тестостерона у пациентов до заражения COVID-19, поэтому ***не существует ответа на ключевой вопрос: усугублял ли ранее существовавший низкий уровень тестостерона течение COVID-19, или же низкие уровни тестостерона были вызваны самим заболеванием***.

Severely Low Testosterone in Men With COVID-19: a Case-Control Study. EAU 2021. Abstract PO528

Апетов С.С., 2021 (с)

European Academy of Andrology (EAA) guidelines* on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males

Giovanni Corona[1] | Dimitrios G. Goulis[2] | Ilpo Huhtaniemi[3,4] | Michael Zitzmann[5]
Jorma Toppari[4,6] | Gianni Forti[7] | Dirk Vanderschueren[8] | Frederick C. Wu[9]

3.2.1 | Recommendations

Recommendation #08. We suggest the use of transdermal T, as the preferred preparation in the initiation of TRT for functional hypogonadism (2 ⊕⊕○○).

- Клиническое руководство Европейской академии андрологов 2020 г (консенсус экспертов из Италии, Греции, Великобритании, Германии, Финляндии и Бельгии) рекомендует ***трансдермальный тестостерон***, как наиболее предпочтительный путь введения при начале тестостерон-заместительной терапии.

Апетов С.С., 2021 (с)

Трансдермальный гель с тестостероном не вызывает передозировки

Фармакокинетика

Всасывание

Степень абсорбции тестостерона через кожу варьирует в пределах приблизительно от 9% до 14% от нанесенной дозы.

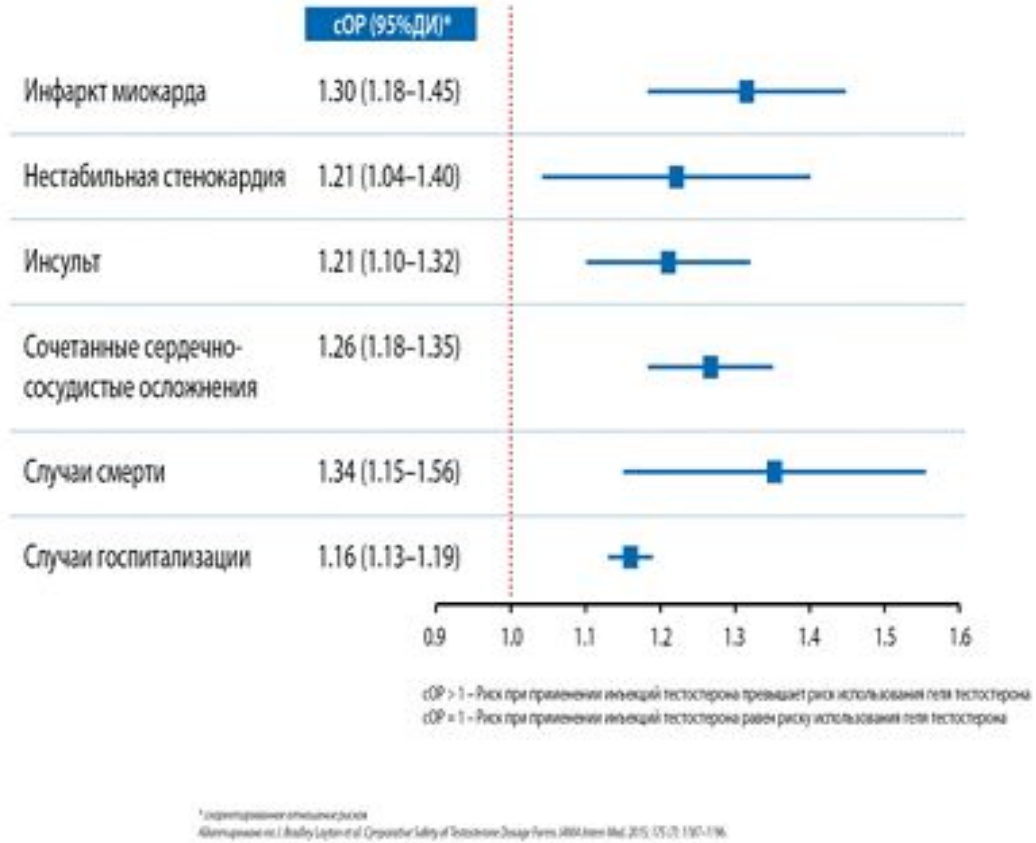
Распределение

После всасывания тестостерон поступает в системный кровоток в относительно постоянных концентрациях в течение 24-часового цикла. Концентрации тестостерона в сыворотке возрастают с первого часа после применения препарата, достигая постоянного значения со второго дня лечения. Суточные колебания концентраций тестостерона имеют такую же амплитуду, как и наблюдаемые в циркадных ритмах изменения содержания эндогенного тестостерона.

При наружном пути введения препарата, таким образом, можно избежать пиков распределения в крови, возникающих при инъекционном способе применения. В противоположность пероральной терапии андрогенами, наружное применение препарата не вызывает повышения концентраций стероидов в печени выше физиологических норм. Применение 5 г Андрогеля вызывает среднее увеличение концентрации тестостерона в плазме приблизительно на 2.5 нг/мл (8.7 нмоль/л).

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ТЕСТОСТЕРОНА БЕЗОПАСНЕЕ, ЧЕМ ИНЪЕКЦИОННЫЕ В ОТНОШЕНИИ СС ОСЛОЖНЕНИЙ

Риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема инъекционной ТЗТ по сравнению с трансдермальной



544 115 мужчин
Возраст 18-79 лет.
12 мес. наблюдения

Инъекции тестостерона были связаны с повышенным риском:

- Инфаркта миокарда - на 30%
- Сердечно-сосудистых осл. – на 26%
- Случаев смерти – на 34%

по сравнению с трансдермальными формами.

Adpoted from J. Bradley Layton et al. Comparative Safety of testosterone dosage forms. JAMA 2015, 175 (7): 1187-1196

Заключение

- Терапия тестостероном снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Терапия тестостероном не повышает риск рака простаты
- Трансдермальная форма тестостерона является наиболее предпочтительной, так как не вызывает передозировки
- Эффективность и безопасность терапии тестостероном повышается с её длительностью
- Максимальная эффективность проявляется после 2 лет применения ТЗТ
- Длительная терапия тестостероном позволяет улучшить метаболические показатели (тощаковый инсулин, глюкозу, липиды, HbA1c) и снизить риск развития диабета 2 типа
- У пациентов после перенесённого COVID-19 часто развивается функциональный гипогонадизм, который оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни.

Апетов С.С., 2021 (с)

Спасибо за внимание!