

Рекомендации ISA, ISSAM, EAU, EAA и ASA: диагностика, лечение и мониторинг возрастного гипогонадизма у мужчин

The Aging Male, 2008; P. 1–8.

0Б30Р

CHRISTINA WANG¹, EBERHARD NIESCHLAG², RONALD S. SWERDLOFF¹, HERMANN BEHRE³, WAYNE J. HELLSTROM⁴, LOUIS J. GOOREN⁵, JEAN M. KAUFMAN⁶, JEAN-JACQUES LEGROS⁷, BRUNO LUNENFELD⁸, ALVARO MORALES⁹, JOHN E. MORLEY¹⁰, CLAUDE SCHULMAN¹¹, IAN M. THOMPSON¹², WOLFGANG WEIDNER¹³, & FREDERICK C.W. WU¹⁴

¹Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA, ²Centre for Reproductive Medicine and Andrology, University of Muenster, Muenster, Germany, ³Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, ⁴Department of Urology, Tulane University, New Orleans, LA, USA, ⁵Department of Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ⁶Department of Endocrinology, Academisch Ziekenhuis, Gent, Belgium, ⁷Centre Hospitalier Universitaire, Sart-Tilman, Liege, Belgium, ⁸Faculty of Life Science, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel, ⁹Centre for Applied Urological Research, Queen's University, Kingston, Canada, ¹⁰Division of Geriatric Medicine, St. Louis University and GRECC, St. Louis VA Medical Center, St. Louis, MO, USA, ¹¹Department of Urology, Erasme Hospital, University Clinics Brussels, Brussels, Belgium, ¹²Department of Urology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA, ¹³Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospitals, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany, ¹⁴Department of Endocrinology, University of Manchester, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

Введение

Демографические исследования четко демонстрируют растущий процент населения пожилого возраста. Андрогенный дефицит у пожилых мужчин стал предметом интереса и дебатов во всем мире. Данные перекрестных долгосрочных исследований показывают, что уровень тестостерона прогрессивно снижается с возрастом; при этом у значимого процента мужчин старше 60 лет уровень тестостерона находится ниже нижней границы нормы для взрослых мужчин (20–30-летнего возраста) [1–4]. Основные вопросы, возникающие в связи с данными наблюдениями, заключаются в том, обладает ли терапия тестостероном у пожилых мужчин с гипогонадизмом положительным эффектом и каковы риски, ассоциированные с данным вмешательством.

В последнее десятилетие были получены доказательства положительного влияния андрогенотерапии на множественные органы-мишени, а недавние краткосрочные исследования показали положительные эффекты терапии тестостероном у пожилых мужчин, идентичные таковым у молодых мужчин. Эти данные были всесторонне проанализированы и суммированы Институтом медицины в работе «Тестостерон и старение: направления клинических исследований» [5]. Долгосрочные данные об эффектах терапии тестостероном у пожилых мужчин ограничены преимущественно влиянием на строение тела и костную массу [6–11]. Ответы на ключевые вопросы, касающиеся эффектов тестостерона на сообщаемые пациентами исходы, а также в отношении функциональных положительных эффектов в плане задержки процесса развития ментальной или физической несостоятельности и улучшения качества жизни к настоящему времени недоступны. Необходимым также является получение специфических данных в отношении факторов риска – влияния на простату и сердечно-сосудистую систему.

Процесс разработки рекомендаций

В настоящее время доступны руководства профессиональных организаций по тестостеронотера-

пии у молодых мужчин с гипогонадизмом [12–14]. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу возрастного гипогонадизма у мужчин были опубликованы ISSAM в 2002 г. [15]. В 2005 г. комитет, сформированный Международным андрологическим обществом (ISA), Международным обществом по изучению пожилых мужчин (ISSAM) и Европейской урологической ассоциацией (EAU) подготовил блок рекомендаций «Выявление, лечение и мониторинг возрастного гипогонадизма». С целью обеспечения доступности широкой медицинской аудитории данные рекомендации были опубликованы в журналах International Journal of Andrology, The Journal of Andrology, The Aging Male и в European Urology [16–19]. В связи с растущим интересом практических специалистов к лечению пожилых мужчин тестостероном, ISA, ISSAM, EAU, Европейская академия андрологии (EAA) и Американское андрологическое общество (ASA) провели ряд встреч экспертов, участвовавших в написании рекомендаций с представителями каждого из этих обществ. Группа экспертов к тому времени расширилась включением в нее еще большего количества урологов. Встречи экспертов проводились в Берлине (2007 г.), Торонто (2007 г.) и Тампе (2008 г.). Разработка данных рекомендаций не получила никакой финансовой поддержки со стороны обществ или фармацевтических компаний. Пересмотренные рекомендации основаны на анализе соответствующей литературы и категоризированы по уровню и степени доказательности согласно положениям Министерства здравоохранения и социального обеспечения, Службы здравоохранения и Агентства по политике здравоохранения и исследований США (1992 г.).

С целью доступности широкой аудитории мультидисциплинарных специалистов данные рекомендации одновременно опубликованы в журналах European Journal of Endocrinology, European Urology, International Journal of Andrology, International Journal of Impotence Research, Journal of Andrology и The Aging Male.

Таблица 1

Уровни и степени доказательности рекомендаций	
Уровень	Тип доказательств
1a	Доказательства получены на основании данных метаанализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены на основании данных одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены на основании данных хорошо спланированных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования или клинические случаи
4	Доказательства получены на основании данных отчетов экспертного комитета, а также мнений и клинического опыта авторитетов
Степень	Тип рекомендации
A	Основана на качественных доказательных клинических исследованиях, включающих в себя как минимум одно рандомизированное исследование, в которых высказываются конкретные рекомендации
B	Основана на результатах хорошо спланированных, но не рандомизированных, клинических исследований
C	Рекомендации даны несмотря на отсутствие прямой прикладной связи с клиническими исследованиями хорошего качества

Рекомендация 1: определение

Возрастной гипогонадизм (late-onset hypogonadism (LOH), также называемый возраст-ассоциированным синдромом дефицита тестостерона (age-associated testosterone deficiency syndrome, TDS)) — клинический и биохимический синдром, ассоциированный со зрелым возрастом и характеризующийся соответствующими симптомами в сочетании с дефицитом уровня тестостерона в крови (ниже нижней границы нормы для здоровых взрослых мужчин) [16–20]. Данное состояние может приводить к существенному ухудшению качества жизни и негативно влиять на функции множественных органов систем.

Рекомендация 2: клинический диагноз и анкетирование

2.1. В настоящее время для установления диагноза гипогонадизма, требующего лечения, необходимо наличие признаков и симптомов, предполагающих наличие дефицита тестостерона (уровень доказательности 3, степень доказательности A) [12, 16–19]. Наиболее частым симптомом гипогонадизма является снижение либидо (уровень 3, степень A) [21, 22]. Другие проявления гипогонадизма включают в себя: эректильную дисфункцию, снижение мышечной массы и силы, увеличение количества висцеральной жировой ткани, снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз, снижение энергичности и подавленное настроение. Ни один из этих симптомов не является специфичным для андроген-дефицитного состояния, но может вызвать подозрения в наличии дефицита тестостерона. Наличие одного или нескольких таких симптомов должно быть подтверждено низким уровнем тестостерона в крови (уровень 3, степень A) [1, 23–25].

2.2. Опросники, такие как Aging Male Symptom Score [26, 27] и Androgen Deficiency in Aging Men [28], не рекомендованы для диагностики гипогонадизма в связи с низкой специфичностью (уровень 3, степень B) [24, 29, 30].

Рекомендация 3: лабораторная диагностика

3.1. У пациентов с подозрением на наличие гипогонадизма необходимо тщательное физикальное и биохимическое обследование (уровень 4, степень A). Транзиторное снижение уровня тестостерона на фоне острых заболеваний должно быть исключено тщательным клиническим обследованием и повторным измерением уровня гормонов. Гипогонадизм (первичный или вторичный) может возникать в любом возрасте, включая пожилых. Факторы риска развития гипогонадизма у пожилых мужчин включают в себя хронические заболевания (сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), воспалительные заболевания суставов, почек, а также ВИЧ-ассоциированные заболевания), ожирение, метаболический синдром (МС) и гемохроматоз [12]. Эти хронические заболевания должны быть выявлены с назначением соответствующего лечения (уровень 4, степень A).

3.2. Кровь для определения уровня общего тестостерона должна быть получена между 7 и 11 часами утра (уровень 2a, степень A) [31]. Наиболее широко используемым параметром для установления наличия гипогонадизма является измерение тестостерона в крови. Общепринятой нижней границы нормы не существует. При этом есть общее мнение, что при уровне общего тестостерона выше 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия тестостероном не требуется. Аналогично, на основании данных, полученных при обследовании молодых мужчин, существует общее мнение, что терапия тестостероном будет иметь положительный эффект при уровне общего тестостерона ниже 8 нмоль/л (230 нг/дл). В том случае, когда уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, может быть полезным повторное измерение уровня общего тестостерона и секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) с определением расчетного свободного тестостерона (или свободного тестостерона методом равновесного диализа) (уровень 2b, степень A).

3.3. Измерение уровня ЛГ крови помогает в дифференциальной диагностике между первичным и вторичным гипогонадизмом; также показано определение уровня пролактина в случае, когда уровень тестостерона меньше 5,2 нмоль/л (150 нг/дл) [32–35] или при подозрении на вторичный гипогонадизм [12, 36, 37] (уровень 3, степень В).

3.4. Поскольку существуют различия между диагностическими методиками, практически специалистам настоятельно рекомендуется использовать надежные лаборатории и быть осведомленными о значениях нормы тестостерона в данной лаборатории [38–41] (уровень 2б, степень А).

3.5. Используемые в настоящее время иммунометрические методы определения уровня тестостерона позволяют разграничить наличие гипогонадизма и норму. Тем не менее масс-спектрометрические методики являются более точными [39–41] (уровень 2б, степень А), и их признание в качестве метода выбора для измерения уровня тестостерона растёт.

3.6. Измерение свободного или биодоступного тестостерона должно производиться в том случае, когда концентрация уровня общего тестостерона не позволяет диагностировать гипогонадизм, особенно у мужчин с ожирением. Общепринятых значений нижней границы нормы свободного тестостерона не существует. Однако уровень свободного тестостерона ниже 255 пмоль/л (65 пг/мл) может являться основанием для назначения терапии тестостероном [37, 38, 42] (уровень 3, степень С). Пороговые значения для биодоступного тестостерона зависят от используемого метода и не являются широко доступными [38].

3.7. Метод равновесного диализа является золотым стандартом для измерения уровня свободного тестостерона. Определение уровня свободного тестостерона широко доступными методами, основанными на аналоговом иммуноанализе, не даёт точных значений уровня свободного тестостерона, поэтому данную методику использовать не рекомендуется [43, 44]. Альтернативой может служить измерение уровня СССГ одновременно с определением уровня общего тестостерона, что позволяет затем рассчитать уровень свободного тестостерона (уровень 2б, степень А). Уровень свободного тестостерона, определённый расчётным методом, хорошо коррелирует с уровнем свободного тестостерона, определённого методом равновесного диализа [38, 42].

В настоящее время разрабатывается стандартизация методов определения тестостерона и его точных референтных значений методами жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Необходимо установление международных стандартов касательно нормальных значений уровня тестостерона, методологических характеристик и популяционно-обоснованных значений нормы для уровня свободного тестостерона, определяемого методом равновесного диализа. Создание консенсуса по равновесным кон-

стантам для тестостерона, связанного с СССГ и альбумином, позволит улучшить методику расчёта свободного тестостерона [38].

3.8. Было показано, что определение уровня свободного тестостерона в слюне может служить адекватной альтернативой другим методам измерения свободного тестостерона, но не может быть рекомендовано в настоящее время в связи с отсутствием стандартизации данной методики, а также с тем, что в большинстве лабораторий недоступны данные о нормальных значениях данного показателя [45].

3.9. С возрастом происходят и другие изменения в эндокринной системе (эстрадиол, гормон роста и ДГЭА (дегидроэпиандростерон)), но значимость этих изменений недостаточно понятна. Определение уровней эстрадиола, тиреоидных гормонов, кортизола, ДГЭА, ДГЭА-S (дегидроэпиандростерон-сульфат), мелатонина, гормона роста и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) не показано, за исключением случаев, когда подозревается изменение уровня данных показателей на основании наличия соответствующих симптомов [12] (уровень 2, степень А).

Рекомендация 4: оценка исходов лечения и принятие решения о продолжении терапии

При проведении терапии тестостероном целью должно быть уменьшение симптомов дефицита тестостерона. В случае отсутствия положительного эффекта в течение соответствующего периода времени (3–6 месяцев достаточно для улучшения либидо и сексуальной функции, увеличения мышечной силы и уменьшения жировой массы; больший интервал требуется для повышения минеральной плотности костной ткани) терапию следует прекратить. В этом случае обязательно проведение дальнейшего обследования для выявления других причин данных симптомов (уровень 1б, степень А).

Рекомендация 5: строение тела

У мужчин с гипогонадным уровнем тестостерона назначение тестостерона улучшает строение тела (снижает жировую массу, увеличивает тощую массу) [5, 7, 9, 10, 46] (уровень 1б, степень А). Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, к вторичным положительным эффектам данных изменений строения тела относится влияние на силу и функцию мышц, метаболическую и сердечно-сосудистую дисфункцию, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения более крупными исследованиями.

Рекомендация 6: костная плотность и уровень переломов

Остеопения, остеопороз и переломы чаще встречаются у мужчин с гипогонадизмом — как у молодых, так и у пожилых [47]. Терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом способствует увеличе-

нию костной плотности [8, 11, 48] (уровень 1b, степень А). Данные по переломам пока еще недоступны, в связи с чем положительный эффект терапии тестостероном в данном аспекте требует дальнейших исследований. Определение костной плотности с 2-годовалым интервалом рекомендуется у всех мужчин с гипогонадизмом, а измерение уровня тестостерона следует проводить всем мужчинам с остеопенией [49, 50].

Рекомендация 7: тестостерон и половая функция

7.1. Начальный этап обследования всех мужчин с эректильной дисфункцией и/или сниженным либидо должен включать в себя определение уровня тестостерона. Данные нарушения, сопровождаемые как дефицитом, так и нормальным уровнем тестостерона могут быть связаны с наличием сопутствующих заболеваний (например, СД, гиперпролактинемия, МС, обструкция мочевого пузыря, периферические сосудистые заболевания) или с приемом лекарственных препаратов [51] (уровень 2a, степень А).

7.2. Мужчины с эректильной дисфункцией и/или сниженным либидо и подтвержденным лабораторно дефицитом тестостерона являются кандидатами для назначения терапии тестостероном (уровень 2a, степень А). Отсутствие адекватного ответа на лечение тестостероном требует повторной оценки возможных механизмов, ответственных за развитие эректильной дисфункции (см. 7.4).

7.3. При наличии клинической картины дефицита тестостерона в сочетании с пограничными значениями уровня тестостерона может быть обоснованное короткое (например, 3 месяца) пробное лечение тестостероном. Отсутствие эффекта от лечения требует прекращения применения тестостерона. Положительный эффект такого лечения может быть обусловлен эффектом плацебо, в связи с чем рекомендуется более продолжительный период обследования перед тем как будет рекомендовано более длительное лечение [52] (уровень 2a, степень В).

7.4. Существуют доказательства терапевтического синергизма комбинированного применения терапии тестостероном и ингибиторов ФДЭ-5 у мужчин с гипогонадизмом или низко-нормальным уровнем тестостерона [53, 54] (уровень 1b, степень В). Эти наблюдения носят предварительный характер и требуют подтверждения дополнительными исследованиями. Однако комбинированное лечение рекомендуется у пациентов с гипогонадизмом и ЭД, не отвечающих на монотерапию одним из этих методов. Не ясно, должно ли лечение мужчин с гипогонадизмом и ЭД начинаться с назначения иФДЭ-5, тестостерона или их комбинации.

Рекомендация 8: тестостерон и ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа

8.1. Многие из компонентов метаболического синдрома (ожирение, гипертония, дислипидемия,

нарушение регуляции обмена глюкозы и инсулинорезистентность) также присутствуют и у мужчин с гипогонадизмом. Многочисленные эпидемиологические исследования установили наличие тесной связи ожирения и низкого уровня тестостерона у здоровых мужчин [55]. 20 – 64% мужчин с ожирением имеют низкий уровень общего или свободного тестостерона [56]. МС и СД2 ассоциированы с низким уровнем тестостерона [25, 55, 57–62]. Уровень тестостерона следует определять у мужчин с СД2 с симптомами дефицита тестостерона (уровень 2b, степень А).

8.2. Эффекты назначения тестостерона в отношении контроля гликемии у мужчин с диабетом гораздо менее конкретизированы [63–65]. Пока преждевременно рекомендовать терапию тестостероном МС или диабета в отсутствие лабораторно и клинически подтвержденного гипогонадизма. У мужчин с гипогонадизмом и диабетом и/или МС терапия гипогонадизма тестостероном может обладать другими, пока недоказанными положительными эффектами на их метаболический статус (уровень 2a, степень В).

Рекомендация 9: рак простаты и ДГПЖ

9.1. В настоящее время не существует убедительных доказательств в пользу того, что терапия тестостероном увеличивает риск развития рака простаты или ДГПЖ [66, 67]. Также отсутствуют доказательства того, что терапия тестостероном может привести к конверсии субклинического рака простаты в клинически манифестный рак (уровень 4, степень С). Однако существуют недвусмысленные доказательства того, что терапия тестостероном может стимулировать рост и обострение симптомов у мужчин с локализованным и метастатическим раком простаты [68, 69] (уровень 2a, степень А). В настоящее время недоступны адекватные мощные соответствующие организованные исследования по заболеваниям простаты, которые могли бы установить, существует ли какой-либо дополнительный риск заместительной терапии тестостероном. Мужчины с гипогонадизмом старше 45 лет должны быть проинформированы о потенциальных рисках и пользе заместительной терапии тестостероном перед началом лечения; кроме того, необходим тщательный мониторинг безопасности предстательной железы в течение периода лечения (уровень 3, степень А).

9.2. Перед началом терапии тестостероном должен быть оценен риск развития рака простаты с помощью, как минимум, пальцевого ректального исследования (ПРИ) и определения простат-специфического антигена (ПСА). Кроме того, обследование перед началом лечения может быть расширено оценкой других факторов риска, таких как возраст, семейный анамнез и этническая принадлежность/раса. Разработаны некоторые инструменты, помогающие врачу в оценке риска развития

рака простаты (например, интернет-калькулятор подсчета риска развития рака простаты [70, 71]). Эти инструменты не были адаптированы для пациентов с возрастным гипогонадизмом. Если пациент и врач полагают, что риск достаточно высок, может стать необходимым дальнейшее обследование [71, 72] (уровень 2а, степень В). Однако ультразвуковое исследование или биопсия простаты не рекомендованы в качестве рутинных обследований.

9.3. После начала терапии тестостероном пациенты должны проходить мониторинг заболеваний простаты через 3–6 месяцев, 12 месяцев и как минимум ежегодно впоследствии (уровень 3, степень С). При достаточно высоком риске наличия рака простаты (подозрительные результаты ПРИ; повышение ПСА в комбинации с вышеперечисленными факторами риска) показана биопсия простаты под контролем ТРУЗИ (трансректального ультразвукового исследования) [73–76] (уровень 2б, степень А).

9.4. Тяжелые симптомы обструкции нижних мочевых путей (СОНМП, lower urinary tract symptoms (LUTS)), подтвержденные высоким (>21) значением IPSS (International Prostate Symptom Score, шкала симптомов оценки заболеваний простаты) представляют собой относительное противопоказание к терапии тестостероном (хотя нет никаких убедительных данных в пользу того, что терапия тестостероном вызывает обострение СОНМП или острую задержку мочи) (уровень 3, степень С). После того как СОНМП успешно ликвидированы, данное противопоказание не является более таковым (уровень 4, степень С).

9.5. Мужчины, успешно пролеченные по поводу рака простаты и страдающие подтвержденными лабораторно симптомами гипогонадизма, являются потенциальными кандидатами для заместительной терапии тестостероном в том случае, если в течение соответствующего интервала не наблюдается никаких клинических или лабораторных признаков рецидива рака [77–80] (уровень 2б, степень С). Риск и польза такого лечения должны быть четко обсуждены и поняты пациентом, а последующее наблюдение должно быть особенно тщательным.

Рекомендация 10: лечение и препараты

10.1. Для заместительной терапии должны использоваться препараты натурального тестостерона. Доступные в настоящее время внутримышечные, подкожные, трансдермальные, пероральные и буккальные препараты тестостерона являются безопасными и эффективными (уровень 1б, степень А). Специалист, назначающий лечение, должен обладать достаточными знаниями и пониманием фармакокинетики, а также преимуществ и ограничений применения каждого из препаратов. Выбор препарата должен являться результатом совместного решения врача и информированного пациента [83].

10.2. В связи с существованием вероятности развития побочных явлений в процессе лечения (особенно повышение гематокрита или развитие карциномы простаты) [84], требующих быстрого прекращения заместительной терапии тестостероном, при начале такой терапии у пациентов с возрастным гипогонадизмом использование короткодействующих препаратов является более предпочтительным, нежели использование препаратов тестостерона пролонгированного действия (уровень 4, степень С).

10.3. В настоящее время отсутствуют адекватные данные о том, каким должен быть оптимальный целевой уровень тестостерона на фоне лечения в плане параметров эффективности и безопасности. Считается, что таковым должен быть средненизкий уровень тестостерона согласно установленным нормам для молодых мужчин [85]. Следует избегать длительных супрафизиологических уровней тестостерона. Не существует доказательств в пользу необходимости имитации физиологического циркадного ритма секреции тестостерона (уровень 3, степень В).

10.4. У мужчин с ожирением чаще развиваются побочные эффекты терапии [83, 85] (уровень 2б, степень В).

10.5. 17- α -алкилированные препараты андрогенов, такие как 17- α -метилтестостерон в настоящее время не используются в связи с их потенциальной гепатотоксичностью, и не должны более назначаться (уровень 2б, степень А).

10.6. Не существует достаточных доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать заместительную терапию дигидротестостероном (ДГТ) у пожилых мужчин; другие предшественники андрогенов, такие как ДГЭА, ДГЭА-S, андростендиол и андростендион не рекомендованы к использованию (уровень 1б, степень А).

10.7. Хорионический гонадотропин человека (чХГ) стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига в меньшей степени у пожилых мужчин по сравнению с молодыми мужчинами. В связи с ограниченностью информации, касающейся терапевтических и побочных эффектов чХГ у пожилых мужчин и его высокой стоимостью, данный вид терапии не может быть рекомендован для лечения возрастного гипогонадизма, за исключением тех случаев, когда необходимо сохранение/восстановление фертильности (уровень 1б, степень В).

10.8. Было показано, что антиэстрогены и ингибиторы ароматазы увеличивают уровень эндогенного тестостерона (уровень 2б, степень В). При этом не существует соответствующих доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать их использование. Селективные модуляторы андрогенового рецептора находятся в настоящее время на стадии разработки, но пока недоступны для применения в клинической практике. Многие из этих соединений не подвергаются ароматизации, и риски их длительного применения неизвестны.

Рекомендация 11: побочные эффекты и мониторинг

11.1. Терапия тестостероном противопоказана мужчинам с раком простаты или раком грудной железы (уровень 3, степень А). Терапия тестостероном относительно противопоказана мужчинам с высоким риском развития рака простаты. Неизвестно, является ли локализованный рак простаты с низкой степенью злокачественности (оценка по шкале Глисона <7) относительным или абсолютным противопоказанием к лечению (см. рекомендацию 9 для более подробного объяснения) (уровень 4, степень С) [83, 86, 87].

11.2. У мужчин со значительным эритроцитозом (гематокрит >52%) (уровень 3, степень А), некомпенсированным обструктивным апноэ во сне (уровень 3, степень В), декомпенсированным тяжелой сердечной недостаточностью (уровень 3, степень В), не следует начинать терапию тестостероном прежде, чем данные нарушения будут компенсированы [83, 88].

11.3. На фоне терапии тестостероном может развиваться эритроцитоз, в особенности у пожилых мужчин, получающих лечение инъекционными препаратами тестостерона. Рекомендуется периодический контроль гематологических показателей до лечения, спустя 3–4 месяца и 12 месяцев терапии в первый год лечения, затем — ежегодно. Хотя в настоящее время не установлен целевой порог, изменение дозы и/или периодическая флеботомия могут быть необходимыми с целью поддержания гематокрита ниже 52–55% [12, 82, 83] (уровень 3, степень А).

Рекомендация 12: выводы

Возраст не является противопоказанием для начала терапии тестостероном. У пожилых мужчин особо важное значение имеет индивидуальная оценка сопутствующих заболеваний (как возможных причин симптомов), а также потенциальных рисков и пользы терапии тестостероном (уровень 2а, степень А).

Заключение

Диагноз возрастного гипогонадизма устанавливается на основании присутствия клинических симптомов и стойкого низкого уровня тестостерона в крови. Польза и риск терапии тестостероном должны быть четко обсуждены с пациентом; перед началом терапии необходимо произвести обследование простаты и выявление других факторов риска, которые могут иметь значение перед тем, как будет начата терапия тестостероном. Необходимо оценка ответа на терапию тестостероном. В случае отсутствия улучшения необходимо прекратить лечение, и пациент должен быть обследован на предмет выявления других возможных причин данной клинической картины.

Источник финансирования: данное исследование не сопровождалось какой-либо финансовой поддержкой.

Конфликт интересов

С.В. является консультантом Indevus Pharmaceuticals Inc и получила поддержку исследования от Acrux Ltd, Indevus Pharmaceuticals Inc, M et P Pharma AG, Clarus Therapeutics Inc и Besins Healthcare. Н.М.В. получил гонорар за чтение лекций. J.-J.L. получил гонорар от Organon (часть Schering-Plough Corporation). А.М. получил поддержку исследования от Solvay Pharmaceuticals. J.E.M. получил оплату консультаций от Solvay Pharmaceuticals и имеет акционерную собственность в M et P Pharma AG. Никакого прямого финансового интереса при подготовке материалов данного исследования не было заявлено E.N., R.S., W.J.H., L.J.G., J.M.K., B.L., C.S. I.M.T., W.W. и F.C.W.W. Только авторы данных рекомендаций являются ответственными за содержание и написание данной публикации.

Перевод Ю.А. Тишовой (кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН, Москва)

Литература

1. Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V., O'donnell A.B., Travison T.G., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007; 92: 4241–4247.
2. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991; 73: 1016–1025.
3. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001; 86: 724–731.
4. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F., Forti G., Giwercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K., Punab M., Boonen S., Vanderschueren D. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; 93: 2737–2745.
5. Liverman C.T., Blazer D.G. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
6. Isidori A.M., Giannetta E., Gianfrilli D., Greco E.A., Bonifacio V., Aversa A., Isidori A., Fabbri A., Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2005; 63: 381–394.
7. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A., Gianfrilli D., Bonifacio V., Isidori A., Lenzi A., Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2005; 63: 280–293.
8. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., Sutton P.R., Anawalt B.D., Matsumoto A.M., Bremner W.J., Tenover J.L. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004; 89: 503–510.
9. Page S.T., Amory J.K., Bowman F.D., Anawalt B.D., Matsumoto A.M., Bremner W.J., Tenover J.L. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; 90: 1502–1510.
10. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P., Berlin J.A., Loh L., Lenrow D.A., Holmes J.H., Dlewati A., Santanna J., Rosen C.J., Strom B.L. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 2647–2653.
11. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P., Berlin J.A., Loh L., Holmes J.H., Dlewati A., Staley J., Santanna J., Kapoor S.C., Attie M.F., Haddad J.G. Jr., Strom B.L. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 1966–1972.

12. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 1995–2010.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male // *Fertil. Steril.*, 2004; 81: 1437–1440.
14. AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients – Update 2002. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf>; 2002.
15. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male // *Aging. Male*, 2002; 5: 74–86.
16. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in Males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations // *Eur. Urol.*, 2005; 48: 1–4.
17. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male* 2005; 8: 56–58.
18. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // *Int. J. Androl.*, 2005; 28: 125–127.
19. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU Recommendations. *J. Androl.*, 2006; 27: 135–137.
20. Morales A., Schulman C.C., Tostain J., Wu C.W. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology // *Eur. Urol.*, 2006; 50: 407–409.
21. Schiavi R.C., Schreiner-Engel P., White D., Mandeli J. The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men // *Psychosom. Med.*, 1991; 53: 363–374.
22. Travison T.G., Morley J.E., Araujo A.B., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. The relationship between libido and testosterone levels in aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 2509–2513.
23. Kelleher S., Conway A.J., Handelsman D.J. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 3813–3817.
24. Morales A., Spevack M., Emerson L., Kuzmarov I., Casey R., Black A., Tremblay R. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry // *Aging Male*, 2007; 10: 57–65.
25. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 4335–4343.
26. Heinemann L.A., Saad F., Heinemann K., Thai D.M. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? // *Aging Male*, 2004; 7: 211–218.
27. Moore C., Huebler D., Zimmermann T., Heinemann L.A., Saad F., Thai D.M. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency // *Eur. Urol.*, 2004; 46: 80–87.
28. Morley J.E., Charlton E., Patrick P., Kaiser F.E., Cadeau P., McCready D., Perry H.M. III. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–1242.
29. Tancredi A., Reginster J.Y., Schleif F., Pire G., Maassen P., Luyckx F., Legros J.J. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers // *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 355–360.
30. Beutel M.E., Wiltink J., Hauck E.W., Auch D., Behre H.M., Braehler E., Weidner W. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients // *Eur. Urol.*, 2005; 47: 749–755.
31. Diver M.J., Imtiaz K.E., Ahmad A.M., Vora J.P., Fraser W.D. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003; 58: 710–717.
32. Citron J.T., Ettinger B., Rubinoff H., Ettinger V.M., Minkoff J., Hom F., Kan P., Alloo R. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism // *J. Urol.*, 1996; 155: 529–533.
33. Bunch T.J., Abraham D., Wang S., Meikle A.W. Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction // *Aging Male*, 2002; 5: 38–46.
34. Rhoden E.L., Estrada C., Levine L., Morgentaler A. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism // *J. Urol.*, 2003; 170: 795–798.
35. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy // *J. Urol.*, 1997; 158: 1764–1767.
36. Araujo A.B., O'Donnell A., Brambilla D.J., Simpson W.B., Longcope C., Matsumoto A.M., McKinlay J.B. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5920–5926.
37. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005; 28: 28–31.
38. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 405–413.
39. Sikaris K., McLachlan R.I., Kazlauskas R. de K.D., Holden C.A., Handelsman D.J. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5928–5936.
40. Taieb J., Mathian B., Millot F., Patricot M.C., Mathieu E., Queyrel N., Lacroix I., Somma-Delpero C., Boudou P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotopedilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children // *Clin. Chem.*, 2003; 49: 1381–1395.
41. Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdloff R.S. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 534–543.
42. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 3666–3672.
43. Swerdloff R.S., Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence // *Clin. Chem.*, 2008; 54: 458–460.
44. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 2014–2015.
45. Wang C., Plymate S., Nieschlag E., Paulsen C.A. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981; 53: 1021–1024.
46. Allan C.A., Strauss B.J., Burger H.G., Forbes E.A., McLachlan R.I. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 139–146.
47. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., Meikle A.W., Center J.R., Eisman J.A., Seibel M.J. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168: 47–54.
48. Kenny A.M., Prestwood K.M., Raisz L.G. Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels // *Endocr. Res.*, 2000; 26: 153–168.
49. Freitas S.S., Barrett-Connor E., Ensrud K.E., Fink H.A., Bauer D.C., Cawthon P.M., Lambert L.C., Orwoll E.S. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men // *Osteoporos. Int.*, 2007; 19: 615–623.
50. Schousboe J.T., Taylor B.C., Fink H.A., Kane R.L., Cummings S.R., Orwoll E.S., Melton L.J. III, Bauer D.C., Ensrud K.E. Costeffectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men // *JAMA*, 2007; 298: 629–637.
51. Morales A., Buvat J., Gorren L.J., Guay A.T., Kaufman J.M., Tan H.M., Torres L.O. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men // *J. Sex. Med.*, 2004; 1: 69–81.
52. Black A.M., Day A.G., Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? // *BJU Int*, 2004; 94: 1066–1070.
53. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone // *J. Urol.*, 2004; 172: 658–663.
54. Greenstein A., Mabeesh N.J., Sofer M., Kaver I., Matzkin H., Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? // *J. Urol.*, 2005; 173: 530–532.
55. Allen N.E., Appleby P.N., Davey G.K., Key T.J. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men // *Cancer. Causes. Control*, 2002; 13: 353–363.
56. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, 2007; 14: 226–234.
57. Selvin E., Feinleib M., Zhang L., Rohrmann S., Rifai N., Nelson W.G., Dobs A., Basaria S., Golden S.H., Platz E.A. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Diabetes Care*, 2007; 30: 234–238.

58. Rodriguez A., Muller D.C., Metter E.J., Maggio M., Harman S.M., Blackman M.R., Andres R. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 3568–3572.
59. Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006; 65: 125–131.
60. Kapoor D., Aldred H., Clark S., Channer K.S., Jones T.H. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity // *Diabetes Care*, 2007; 30: 911–917.
61. Kupelian V., Page S.T., Araujo A.B., Travison T.G., Bremner W.J., McKinlay J.B. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 843–850.
62. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P., Salonen R., Salonen J.T. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men // *Diabetes Care*, 2004; 27: 1036–1041.
63. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154: 899–906.
64. Corrales J.J., Burgo R.M., Garca-Berrocal B., Almeida M., Alberca I., Gonzalez-Buitrago J.M., Orfao A., Miralles J.M. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control // *Metabolism*, 2004; 53: 666–672.
65. Basu R., Dalla M.C., Campioni M., Basu A., Nair K.S., Jensen M.D., Khosla S., Klee G., Toffolo G., Cobelli C., Rizza R.A. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men // *Diabetes Care*, 2007; 30: 1972–1978.
66. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008; 100: 170–183.
67. Carpenter W.R., Robinson W.R., Godley P.A. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008; 100: 158–159.
68. Fowler J.E. Jr., Whitmore W.F. Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer // *Cancer*, 1982; 49: 1373–1377.
69. McConnell J.D. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation // *Br. J. Urol.*, 1995; 76: 5–10.
70. Parekh D.J., Ankerst D.P., Higgins B.A., Hernandez J., Canby-Hagino E., Brand T., Troyer D.A., Leach R.J., Thompson I.M. External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population // *Urology*, 2006; 68: 1152–1155.
71. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Feng Z., Parnes H.L., Coltman C.A. Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 529–534.
72. Thompson I.M., Carroll P.R., Carducci M.A. Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer // *J. Urol.*, 2006; 176: S6–S10.
73. Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E., Hess D.L., Dorey F.J., Epstein J.I., Veltri R.W., Makarov D.V., Partin A.W., Bostwick D.G., Macairan M.L., Nelson P.S. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2006; 296: 2351–2361.
74. Meikle A.W., Arver S., Dobs A.S., Adolfsson J., Sanders S.W., Middleton R.G., Stephenson R.A., Hoover D.R., Rajaram L., Mazer N.A. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system // *Urology*, 1997; 49: 191–196.
75. Bhasin S., Singh A.B., Mac R.P., Carter B., Lee M.I., Cunningham G.R. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan // *J. Androl.*, 2003; 24: 299–311.
76. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 482–492.
77. Agarwal P.K., Oefelein M.G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer // *J. Urol.*, 2005; 173: 533–536.
78. Kaufman J.M., Graydon R.J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men // *J. Urol.*, 2004; 172: 920–922.
79. Khera M., Lipshultz L.I. The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy // *Urol. Clin. North. Am.*, 2007; 34: 549–553, vi.
80. Sarosdy M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy // *Cancer*, 2007; 109: 536–541.
81. Nieschlag E., Behre H.M. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 3rd edn. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
82. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006; 65: 275–281.
83. Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L., Kenny A.M., Urban R.J., Tenover J.L., Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2005; 60: 1451–1457.
84. Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A., Wright E.J., Landis P., Metter E.J. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2005; 14: 2257–2260.
85. Zitzmann M., Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 3844–3853.
86. Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N., van Beek E.J., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial // *Eur. Heart. J.*, 2006; 27: 57–64.
87. Hanafy H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? // *J. Sex. Med.*, 2007; 4: 1241–1246.
88. Drinka P.J., Jochen A.L., Cuisinier M., Bloom R., Rudman I., Rudman D. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels // *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1995; 43: 899–901.