Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины

Профессор Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье подробно рассмотрены роль и место терапии трансдермальными гелями, содержащими тестостерон, у пациентов с эндокринной патологией в свете доказательной медицины, представлен обзор самых крупных клинических исследований, посвященных использованию данной формы препарата у мужчин с гипогонадизмом, и последних научных данных о возможностях применения трансдермального геля при других нозологиях.

Трансдермальные гели, содержащие 1–2% тестостерона, доступны в виде водно-спиртовых составов для местного применения. Данная лекарственная форма обеспечивает непрерывную трансдермальную доставку препарата в течение 24 ч после однократного местного нанесения на плечо, надплечье или живот и поддерживает постоянный оптимальный уровень тестостерона крови без достижения супрафизиологических концентраций. Кроме того, за счет краткосрочности действия при необходимости отмены препарата достигается его быстрое выведение из организма. Особое внимание в статье уделено современным данным об эффективности трансдермального геля тестостерона в устранении симптомов гипогонадизма, улучшении эректильной функции, повышении полового влечения и качества жизни пациентов, а также о влиянии на состав тела.

Ключевые слова: *тестостерон, трансдермальный гель, мужской гипогонадизм, заместительная терапия, качество жизни, состав тела, мышечная масса, жировая масса.*

Для цитирования: *Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):96–100.*

ABSTRACT

Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine

T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This paper describes in detail the role and the place of the treatment with transdermal gels containing testosterone for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. Large-scale clinical trials on the efficacy of these agents in men with hypogonadism and recent findings on the potential use of transdermal gels for other disorders are reviewed.

Transdermal gels containing 1% or 2% of testosterone are available as aqueous and ethanolic compositions for topical use. This formulation provides 24-hour sustained transdermal delivery of active component after a single application to the shoulder, shoulder girdle, and/or abdomen and maintains constant optimal levels of testosterone without supraphysiological concentrations. In addition, this short-acting agent is characterized by rapid excretion when drug withdrawal is required. Recent findings on the efficacy of testosterone transdermal gel for hypogonadism, erectile dysfunction, and libido as well as its effects on the quality of life and body composition are highlighted.

Keywords: *testosterone, transdermal gel, male hypogonadism, replacement therapy, quality of life, body composition, muscle mass, fat mass.*

For citation: *Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):96–100.*

Лекарственные формы препаратов тестостерона

В мире существует множество форм введения тестостерона: инъекционные препараты, пероральные составы, а также местные гели, растворы и пластыри. Впервые препараты тестостерона стали применять в 1940-х гг. в виде подкожных имплантатов и гранул, которые длительно поддерживали постоянный уровень тестостерона в крови. Однако болезненность процедуры имплантации и риск отторжения ограничили применение данной формы. В дальнейшем в клиническую практику вошли внутримышечные инъекции, пероральные и подъязычные препараты, трансдермальные формы [1].

Депо-формы тестостерона для внутримышечного введения удобны ввиду их редкого введения, но вызывают значительные колебания уровня тестостерона крови (эффект «американских горок»), инъекции отличаются болезненностью, несут риск местных постинъекционных воспалительных реакций и требуют помощи медицинского персонала [2]. Пероральные формы просты в самостоятельном применении, но требуют многократного приема в течение суток, характеризуются вариабельностью эффекта и риском гепатотоксичности. Подъязычные препараты обеспечивают быстрое всасывание тестостерона, но отличаются неприятным вкусом, и их прием сопровождается частыми воспалительными реакциями, жжением и другими непри-

ятными ощущениями в полости рта [3]. Местные пластыри оказались не очень популярны в связи с необходимостью сбривать волосы, вызывали зуд и раздражение кожи [4].

Трансдермальные гели тестостерона появились в начале 2000-х гг. и оказались более безопасными и удобными при самостоятельном применении. Трансдермальное нанесение обеспечивает быстрое всасывание препарата. Возможен индивидуальный подбор дозы и поддержание постоянного оптимального уровня тестостерона крови, без достижения супрафизиологических концентраций. Кроме того, за счет краткосрочности действия при необходимости отмены препарата достигается быстрое его выведение из организма. Ограничением использования геля могут служить риск вторичной контактной передачи женщинам и детям и контактная кожная реакция [5].

Несмотря на улучшение диагностики дефицита тестостерона и своевременное назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ), а также широкую доступность препаратов тестостерона, у части пациентов уровень тестостерона крови не достигает нормы. Как правило, это связано с несоблюдением пациентами режима лечения по причине неудобства применения или плохой переносимости из-за выраженных колебаний уровня тестостерона при использовании внутримышечных инъекций. [1]. По современным данным, более 80% пациентов с диагностированным низким уровнем общего тестостерона получают ТЗТ, и тем не менее более 85% из них нарушают режим терапии, а 36% могут прекратить или даже не начать лечение [3]. Поэтому столь большую роль играет индивидуальный подход к пациенту и выбор оптимальной формы тестостерона в каждом конкретном клиническом случае. В данной статье подробно рассмотрены роль и место трансдермального геля тестостерона в терапии пациентов с эндокринной патологией в свете доказательной медицины. Трансдермальные гели тестостерона доступны в виде водно-спиртовых составов для местного применения, содержащих 1–2% тестостерона, и в настоящее время являются наиболее предпочтительным вариантом ТЗТ. [1]. В РФ доступна для применения трансдермальная форма тестостерона — 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, снабженным защитным колпачком. Гель обеспечивает непрерывную трансдермальную доставку вещества в течение 24 ч после однократного местного нанесения на плечо, надплечье или живот.

Тестостерон-заместительная терапия при гипогонадизме у мужчин

Основным показанием для назначения тестостерона является его эндогенная недостаточность у мужчин (гипогонадизм). За последние несколько лет клиническое значение гипогонадизма у мужчин заметно возросло и ассоциируется с высокой распространенностью сопутствующей патологии, в частности сахарного диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [6]. Международное общество андрологии (ISA), Международное общество по изучению старения мужчин (ISSAM) и Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендуют рассматривать уровень общего тестостерона выше 12 нмоль/л (346 нг/дл) как нормальный, в то время как значения ниже порога 8 нмоль/л (231 нг/дл) свидетельствуют о явном гипогонадизме. Значения в интервале от 8 до 12 нмоль/л для верификации гипогонадизма требуют оценки уровня свободного тестостерона [7]. В среднем гипогонадизм встречается у 2–6% мужчин в возрасте 40–79 лет [8]. Целью ТЗТ является восстановление уровня тестостерона крови до средненормальных значений, улучшение сексуальной функции и других симптомов гипогонадизма, улучшение качества жизни [3].

Современные данные показывают, что за последние 10 лет на фоне роста распространенности мужского гипогонадизма, а также улучшения его диагностики частота назначения препаратов тестостерона в США возросла более чем в 3 раза [9]. Однако значительная часть мужчин получают ТЗТ без контроля уровня тестостерона. Более того, в ходе опроса, проведенного в 41 стране в 2000–2011 гг., обнаружено, что увеличилось количество выписанных рецептов на препараты тестостерона без необходимого предварительного обследования [10, 11]. Но национальные и международные руководящие принципы подчеркивают важность предварительного обследования для постановки диагноза и исключения противопоказаний перед назначением ТЗТ с последующим контролем [12]. Безусловно, такая ситуация требует, с одной стороны, выработки государственной системы контроля за реализацией препаратов тестостерона, а с другой — выбора формы препарата с наиболее безопасным действием.

Как уже сказано, эффективность ТЗТ определяется способностью довести средний уровень тестостерона в сыворотке до нормального физиологического диапазона, которого обычно достаточно для смягчения различных проявлений дефицита тестостерона помимо улучшения качества жизни [8, 13].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования H.M. Behre et al. 1% гель тестостерона показал нормализацию уровня тестостерона крови, а также улучшение состава тела и качества жизни согласно опроснику Aging Males' Symptoms (AMS) у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с группой плацебо ($p<0,05$) [14]. В исследовании приняли участие 362 пациента в возрасте от 50 до 80 лет из 8 стран мира. В течение 6 мес. 183 из них получали терапию трансдермальным гелем тестостерона, а 179 человек составили группу контроля. Затем в последующие 12 мес. тестостерон был назначен обеим группам пациентов. Средние уровни общего тестостерона через 3 и 6 мес. в группе тестостерона составили 20,23 и 20,12 нмоль/л соответственно против 10,82 и 10,77 соответственно в группе плацебо. Общие уровни тестостерона в группе плацебо через 3 и 6 мес. были сопоставимы с базовыми уровнями. В течение последующих 12 мес. уровни тестостерона в сыворотке оставались стабильными в группе тестостерона, в то время как в бывшей группе плацебо, которая стала получать трансдермальный гель, уровень тестостерона в сыворотке повысился в среднем до 21,8 нмоль/л. Супрафизиологических показателей не зарегистрировано. Через 6 мес. у пациентов, получавших трансдермальный гель, мышечная масса тела увеличилась на 1,28±0,15 кг, а жировая масса уменьшилась на 1,16±0,16 кг ($p<0,001$). В течение следующих 12 мес. в группе, ранее получавшей плацебо, мышечная масса тела значительно увеличилась и достигла таких же значений в конце исследования, как и в группе, получавшей тестостерон во время двойной слепой фазы исследования. Также произошло статистически значимое прогрессивное сни-

жение жировой массы. В группе, получавшей тестостерон суммарно 18 мес., жировая масса уменьшилась еще больше (на дополнительные -1,11±0,24 кг, в общей сложности -2,45±0,48 кг). Количество баллов по опроснику AMS уменьшилось в среднем на 10,54±0,75, в группе плацебо — на 7,19±0,78 (p=0,002). Профили неблагоприятных событий были схожи в обеих группах. Процент пациентов, испытывающих одно или несколько серьезных нежелательных явлений, составил 3,8 и 3,4% в группах тестостерона и плацебо соответственно.

В 2014 г. Pexman-Fieth et al. опубликовали данные 6-месячного открытого многонационального обсервационного исследования 712 мужчин с гипогонадизмом, получавших ежедневную титрованную дозу 50, 75 или 100 мг 1% геля тестостерона [15]. Из них 81,2% достигли целевых показателей тестостерона крови. Также исследование показало значительное уменьшение клинических проявлений гипогонадизма, улучшение эректильной функции и повышение либидо, улучшение качества жизни. Средний балл по опроснику AMS снизился в среднем на 29%, балл Международного индекса эректильной функции IIEF повысился на 115,7%, а балл субъективной шкалы оценки астении MFI снизился на 21,5%. Другими положительными эффектами оказались значительное снижение среднего ИМТ (на 0,8 кг/м^2) и уменьшение окружности талии (на 3,3 см) (рис. 1). Значения гемоглобина, гематокрита и простатического специфического антигена оставались в пределах нормы у большинства пациентов в течение 6-месячного периода лечения. Зафиксировано всего 4 случая местной кожной реакции в виде сыпи и аллергического дерматита.

В 2016 г. завершилось исследование P.J. Snyder et al., в котором 790 мужчин 65 лет и старше с подтвержденным гипогонадизмом были разделены на 2 группы: одна группа получала 1% гель тестостерона, а вторая — плацебо в течение 12 мес. [16]. Исследование показало повышение концентрации тестостерона в течение 1 года от умеренно низкого до среднего нормального уровня для мужчин в возрасте от 19 до 40 лет в группе лечения тестостероном. Лечение трансдермальным гелем достоверно привело к улучшению эректильной функции и увеличению сексуальной активности, что оценивалось в ежедневной психосексуальной анкете PDQ (Psychosexual Daily Questionnaire) (p<0,001) (рис. 2).

Кроме того, мужчины, получавшие тестостерон, с большей вероятностью, чем получавшие плацебо, отмечали улучшение настроения и уменьшение депрессивных симптомов (p<0,001). Было отмечено также, что частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах.

Подобный анализ был проведен и на российской популяции А.З. Винаровым и соавт. [17]. Это было открытое многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование 196 мужчин с дефицитом тестостерона, применявших ежедневно 1% гель тестостерона в дозе 50 или 100 мг (с возможностью титрации) в условиях рутинной клинической практики в течение 6 мес. Средние значения уровня общего тестостерона после 6 мес. терапии составили 21,1±0,4 нмоль/л. В ходе исследования отмечено достоверное клинически значимое уменьшение выраженности симптомов дефицита тестостерона (снижение суммы баллов по опроснику AMS в среднем на 41,9%), улучшение показателей качества жизни и сексуальной функции (увеличение суммы баллов по шкале МИЭФ на 63,6%), снижение массы тела (уменьшение ИМТ на 1,2 кг/м^2 и окружности талии на 5 см). Клинически значимых нежелательных явлений не наблюдали.

Мужской гипогонадизм, метаболический синдром и сахарный диабет

Установлено, что у мужчин с гипогонадизмом часто развивается большинство из компонентов метаболического синдрома, таких как абдоминальное (висцеральное) ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушение углеводного обмена. При этом само по себе висцеральное ожирение, так часто сопутствующее пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2), может приводить к снижению уровня тестостерона [19]. СД2 также часто наблюдается у лиц с низкими уровнями тестостерона в сочетании с другими симптомами гипогонадизма. В связи с этим Российская ассоциация эндокринологов рекомендует определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД2 [20].

В настоящее время установлено, что низкий уровень тестостерона повышает риск смертности у мужчин с СД2. А на фоне ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и ожирением было показано устойчивое снижение массы тела и уменьшение окружности талии за счет снижения количества висцеральной жировой ткани. Данные крупных мета-

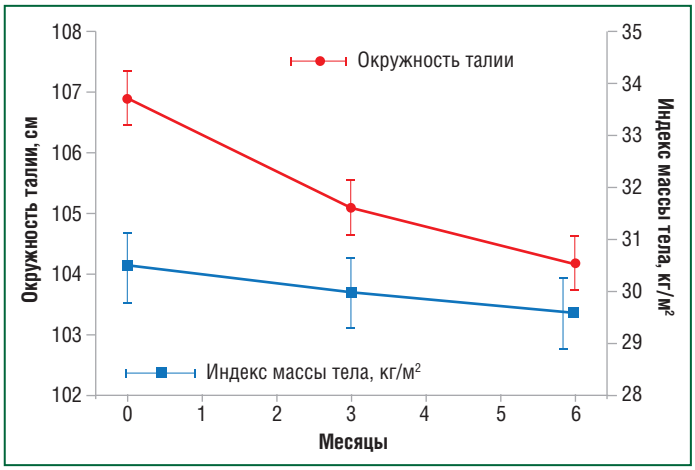

Рис. 1. Изменение параметров индекса массы тела и окружности талии в течение 6 мес. терапии 1% трансдермальным гелем [15]

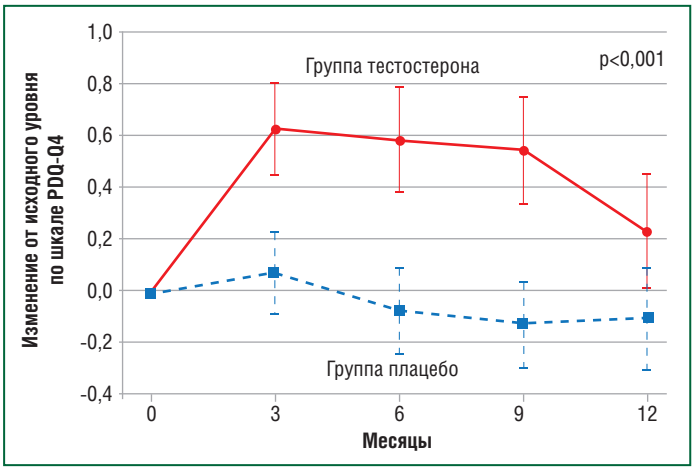

Рис. 2. Изменение сексуальной активности по опроснику PDQ (Psychosexual Daily Questionnaire) в группе пациентов, получавших 1% гель тестостерона, и в группе плацебо [16]

анализов свидетельствуют о достоверном уменьшении массы жировой ткани у пациентов с СД2 на фоне коррекции дефицита тестостерона. Как известно, нормализация массы тела при СД2 является одной из главных терапевтических целей [19]. По данным Haider A. et al. и ряда других исследователей, ТЗТ у мужчин, имеющих гипогонадизм, предиабет и дислипидемию, улучшала показатели углеводного и липидного спектра крови, снижала инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых рисков [21].

Целый ряд исследований продемонстрировал улучшение компенсации СД 2 типа на фоне терапии препаратами тестостерона, что подтверждалось снижением уровня гликированного гемоглобина и показателей инсулинорезистентности.

Так, в исследовании TIMES с использованием трансдермального геля тестостерона у 220 мужчин с гипогонадизмом и СД2 и/или метаболическим синдромом в течение 12 мес. было показано снижение индекса HOMA-IR на 15,2% уже через 6 мес. (p=0,018) и на 16,4% через 12 мес. (p=0,006). К 9-му мес. наблюдения у пациентов с диабетом уровень HbA1c был ниже в среднем на 0,446% по сравнению с группой плацебо (p=0,035). В группе пациентов с метаболическим синдромом ТЗТ привела к достоверно более выраженному снижению от исходных значений уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем плацебо. При этом между группами не было зафиксировано значимых различий по частоте нежелательных явлений, большинство были легкими или умеренными.

Таким образом, терапия короткодействующим тестостероном оказала благоприятные эффекты в отношении инсулинорезистентности и дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом [22].

Метаанализ K.-J. Wang et al. 2014 г. включил 5 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению показателей глюкозы, липидов и содержанию жировой ткани [23]. В исследованиях принимал участие всего 351 человек, а средняя продолжительность наблюдения составила 6,5 мес. Авторы продемонстрировали, что применение тестостерона приводило к снижению концентраций глюкозы в плазме натощак (средняя разница составила -1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) (от -1,88 до -0,31)), инсулина сыворотки натощак (средняя разница составила -2,73; 95% ДИ (от -3,62 до -1,84)), HbA1c, % (средняя разница составила -0,87; 95% ДИ (от -1,32 до -0,42)) и триглицеридов (средняя разница составила -0,35; 95% ДИ (от -0,62 до -0,07)). По прочим исходам значимых различий между группами тестостерона и контрольными группами не наблюдалось. Таким образом, у мужчин с гипогонадизмом ТЗТ оказывает благоприятное влияние на снижение жировой массы тела, улучшение гликемического и липидного профиля. Эти данные явились основанием для заключения Российской ассоциации эндокринологов о том, что «андрогенная терапия абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и СД» [20]. Необходимо, однако, отметить, что эту терапию не следует рассматривать как основное средство коррекции ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний [20].

В период лечения рекомендуется осуществлять периодический контроль концентрации тестостерона в сыворотке крови с целью минимизации побочных эффектов, связанных с лечением. Данных об определении целевого уровня сывороточного тестостерона на фоне заместительной терапии пока недостаточно. Эксперты рекомендуют восстанавливать уровень тестостерона до средненормальных значений, что, как правило, бывает достаточным для нивелирования различных клинических проявлений андрогенного дефицита. При этом следует избегать супрафизиологических значений тестостерона в крови, особенно у людей пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона зависит от используемой лекарственной формы [19]. На начальном этапе лечения следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиться во время терапии [20].

Потому прицельное изучение эффектов трансдермальной формы тестостерона у пациентов с сахарным диабетом и гипогонадизмом представляется в настоящее время актуальным.

Возможные сферы применения трансдермального геля тестостерона

По мере накопления данных о роли дефицита тестостерона в патогенезе различных заболеваний предпринимаются попытки применения трансдермального геля тестостерона при состояниях, не предусмотренных инструкцией. Данные, полученные в описанных ниже исследованиях, не могут быть рекомендованы для использования в рутинной клинической практике, так как отсутствуют в перечне показаний к применению препаратов тестостерона, однако, несомненно интересны, поскольку открывают перспективы дальнейшего научного поиска.

Трансдермальный гель тестостерона активно применяется как стимулятор маскулинизации у трансгендерных мужчин. В первые 6 мес. лечения обеспечивается прекращение менструаций, увеличение либидо, усиление роста волос в андрогензависимых областях, увеличение мышечной массы и перераспределение жировой. В течение года изменяется тембр голоса на более низкий, увеличивается клитор и в некоторых случаях возникает облысение волосистой части головы [24, 25].

Последние экспериментальные исследования показывают применение трансдермальной формы в самых различных сферах. Так, появляются публикации об опыте применения тестостеронового геля у детей с конституционной задержкой роста и полового созревания, где убедительно подтверждается его эффективность [26].

Особый интерес представляет применение тестостерона в гинекологической практике. В данном вопросе внимание исследователей обращено именно к трансдермальной форме, т. к. она позволяет добиться умеренного и стабильного повышения тестостерона крови с возможностью ежедневной титрации. Изучается улучшение ответа яичников на стимуляцию в протоколах экстракорпорального оплодотворения на фоне применения низких доз тестостерона [27, 28].

А.В. Агафонова и соавт. показали, что в результате применения 1% трансдермального геля с тестостероном у пациенток репродуктивного, пери- и постменопаузального возраста с доброкачественной дисплазией удалось купировать боли и дискомфорт в молочных железах [29].

S. Davis et al. изучили влияние тестостерона на вербальное обучение и память у женщин в постменопаузе [30]. Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 89 женщин на фоне терапии трансдермальным гелем в течение 26 нед. Лечение тестостероном привело к статистически значимому улучшению вербального обучения и памяти по сравнению с плацебо.

Российские исследователи обращаются к вопросу безопасности и эффективности применения гормональной терапии андрогенного дефицита после успешного лечения рака предстательной железы. По данным Т.Х. Назарова и соавт., применение трансдермального геля привело к улучшению эректильной функции и уменьшению андрогенного дефицита без рецидива опухоли [31].

Заключение

Современные данные убедительно доказывают эффективность и безопасность применения 1% трансдермального геля тестостерона у мужчин с гипогонадизмом. На фоне терапии удается достичь и поддерживать целевые значения тестостерона крови без риска супрафизиологических пиков, добиться клинически значимого регресса симптомов гипогонадизма, в частности улучшить эректильную функцию и половое влечение, повысить качество жизни пациентов с низким риском побочных эффектов. Кроме того, уже в течение 6 мес. терапии увеличивается мышечная масса тела и снижается жировая, уменьшается индекс массы тела и окружность талии, что играет важную роль для пациентов с СД 2 типа и ожирением. Имеющиеся положительные результаты влияния инъекционных форм тестостерона на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена у мужчин с гипогонадизмом на фоне СД 2 типа создают предпосылки к масштабному изучению подобных эффектов трансдермальной формы у данной категории пациентов. Вероятно, в скором времени область применения геля тестостерона перестанет ограничиваться только мужским гипогонадизмом. С каждым годом появляется все больше данных о применении данной формы у женщин при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению, для лечения доброкачественной дисплазии молочных желез и при ведении постменопаузального периода. Особый интерес представляет применение геля в качестве гормональной терапии андрогенного дефицита после успешного лечения рака предстательной железы. Таким образом, на сегодняшний день накоплено много данных для расширения использования трансдермального геля тестостерона в эндокринной практике, но все они требуют проведения более масштабных исследований.

Литература

1. 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.
2. Surampudi P.N., Wang C., Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012;2012:625434. DOI: 10.1155/2012/625434.
3. Gooren L. Diagnosing hypogonadism and treating decisions in different parts of the world: shifts in patterns between 2006 and 2015. Aging Male. 2016;19:46–53.
4. Morales, A., Bebb, R.A., Manjoo P. et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ. 2015;187(18):1369–1377.
5. Ullah M.I., Riche D.M., Koch C.A. Transdermal testosterone replacement therapy in men. Drug design, development and therapy. 2014;8:101.
6. Zarotsky V., Huang M.Y., Carman W. et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology. 2014;2:819–834.
7. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. International journal of impotence research. 2009;21(1).
8. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology. 2015.
9. Baillargeon J., Urban R.J., Ottenbacher K.J. et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. JAMA Intern Med. 2013;173:1465–1466.
10. Handelsman D.J. Global trends in testosterone prescribing, 2000–2011: expanding the spectrum of prescription drug misuse. Med J Aust. 2013;199:548–551.
11. Handelsman D.J. Testosterone and male aging: faltering hope for rejuvenation. JAMA. 2017;317:699–701.
12. Lawrence K.L., Stewart F., Larson B.M. Approaches to male hypogonadism in primary care. Nurse Pract. 2017;42:32–37.
13. Morales A., Bebb R.A., Manjoo P. et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ. 2017;187:1369–1377.
14. Behre H.M., Tammela T.L., Arver S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. The Aging Male. 2012;15(4):198–207.
15. Pexman-Fieth C., Behre H.M., Morales et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel. The Aging Male. 2014;17(1):1–11.
16. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Effects of testosterone treatment in older men. New England Journal of Medicine. 2016;374(7):611–624.
17. Винаров А.З., Спивак Л.А., Рохликов И.М. и др. Влияние терапии тестостероном (1% трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование. Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(4). [Vinarov A.Z., Spivak L.A. Rokhlikov I.M. et al. Effect of testosterone therapy (1% transdermal gel) on the quality of life of men with androgen deficiency in a routine clinical practice: 6-month observational study. Andrology and genital surgery. 2016;17(in Russ.)].
18. Pastuszak A.W., Gomez L.P., Scovell J.M. et al. Comparison of the effects of testosterone gels, injections, and pellets on serum hormones, erythrocytosis, lipids, and prostate-specific antigen. Sexual medicine. 2015;3(3):165–173.
19. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа. РМЖ. 2018;11(2):10–115. [Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Role of testosterone replacement therapy in type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2018;11(2):110–115 (in Russ.)].
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):83–92. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes. Obesity and metabolism. 2017;14(4):83–92 (in Russ.)].
21. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of Long-Term Testosterone Therapy on Patients with "Diabesity": Results of Observational Studies of Pooled Analyses in Obese Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes. Int J Endocrinol. 2014;2014:1–15. DOI: 10.1155/2014/683515.
22. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). Diabetes Care. 2011;34(4):828–837. DOI: 10.2337/dc10–1233.
23. Wang K.-J., Li H., Cai X. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Journal of Andrology. 2014;16(1):146. DOI: 10.4103/1008–682x.122346.
24. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Современные подходы к ведению гендерной дисфории: взгляд эндокринолога. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):166–174. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-020. [Volkova N.I., Davidenko U.J., Degtyareva U.S. Modern approaches to the management of gender dysphoria: an endocrinologist's view. Almanac of clinical medicine. 2019;47(2):166-174 (in Russ.)].
25. Hembree W.C., Cohen-Kettenis P.T., Gooren L. et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocr Pract. 2017;23(12):1437. DOI: 10.4158/19342403-23.12.1437.
26. Chioma L., Papucci G., Fintini D. et al. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. Journal of endocrinological investigation. 2018;41(2):259–263.
27. Doan H.T., Quan L.H., Nguyen T.T. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing *in vitro* fertilization. Gynecological Endocrinology. 2017;33(12):977–979.
28. Bosdou J.K., Venetis C.A., Dafopoulos K. et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. Human reproduction. 2016;31(5):977–985.
29. Агафонова А.В., Сотникова Л.С., Апетов С.С. и др. Действие 1%-ного геля с тестостероном на течение доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин. Доктор. Ру. 2014;(8–2):54–57. [Agafonova A.V., Sotnikova L.S., Apetov S.S. et al. The effect of 1% gel with testosterone on the course of benign breast dysplasia in women. Doctor. RU. 2014;(8–2):54–57 (in Russ.)].
30. Davis S.R., Jane F., Robinson P.J. et al. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy. Clinical endocrinology. 2014;81(4):621–628.
31. Назаров Т.Х., Рычков И.В. Заместительная андрогенная терапия после радикального лечения рака предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2018;19(1). [Nazarov T. Kh., Rychkov I.V. Substitution of androgen therapy after radical treatment of prostate cancer. Andrology and genital surgery. 2018;19(1) (in Russ.)].