

Современные возможности коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин

Д.Ю. ПУШКАРЬ,
д.м.н., профессор,
А.С. СЕГАЛ,
д.м.н., профессор
МГМСУ

Мужской гипогонадизм в настоящее время остается весьма актуальной, сложной и требующей решения проблемой. Гипогонадизм является проявлением множества различных по характеру патологических состояний.

Классификация гипогонадизма строится на основании двух принципов: топографической локализации причин (гипоталамус, гипофиз, яички, органы-мишени андрогенов) и их природе (генетическая, эндокринная, воспалительная, травматическая и пр.). Суть феномена состоит в нарушении генеративной (сперматогенез) и гормональной (стероидогенез) функций, реже – только генеративной (синдром клеточек Сертоли, блокада сперматогенеза и др.). Соответственно, одним из наиболее частых проявлений гипогонадизма является андрогенная недостаточность.

Особенно интенсивно в последнее десятилетие изучается проблема гормональных изменений у мужчин старше 50 лет. Она становится все более актуальной в связи со стре-

мительным ростом числа пожилых мужчин в развитых странах мира. Очевидно, что эндокринные изменения у стареющих мужчин отнюдь не ограничиваются половыми гормонами, однако прогрессирующий с возрастом андрогенный дефицит является их центральным звеном. Массачусетским исследованием старения мужчин было установлено, что уровень общего тестостерона снижается после 50 лет на 0,4% в год, свободного – на 1,2% в год, а тестостерона, связанного с альбумином, – на 1% (1). В то же время лабораторные признаки гипогонадизма выявляются лишь у 3% мужчин в возрасте до 60 лет и у 20% – после 60 лет (2). Половая функция мужчин снижается медленно и постепенно в рамках биологического процесса старения. Этот процесс известен как мужской климакс, андропауза, или PADAM (синдром частичного возрастного андрогенодефицита у мужчин). Следует отметить, что консенсуса в отношении терминологии не существует. Мы предложили всю совокупность изменений, происходящих в мужском организ-

ме в связи с возрастной андрогенной недостаточностью, называть «климактерические расстройства у мужчин», а их клинические проявления, имеющие единый генез, обозначать как «климактерический синдром у мужчин» (3). В последнее время наиболее часто используется термин «возрастной андрогенный дефицит» (ВАД) или «возрастной гипогонадизм» (ВГ). В узком понимании мужской климакс, согласно определению ISSAM, – «это биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма» (4).

Выделяют 2 степени возрастного снижения секреции тестостерона тестиклами:

- относительный дефицит продукции Т, характеризующийся снижением концентрации Т по сравнению с предыдущими годами, но не выходящий за пределы нормальных показателей;

- абсолютный дефицит продукции Т, проявляющийся запредельным уменьшением содержания Т (< 12 нмоль/л для общего Т), что квалифицируется как гипогонадное состояние (5).

До сих пор отсутствуют четкие представления о лабораторных критериях ВАД. По данным ISA (Международное общество андро-

Последнее время пристальное внимание уделяется тестостерону ундеканоату (Небидо, Bayer Schering Pharma). Данный препарат имеет уникальные фармакокинетические свойства. Период его полужизни составляет 21-34 дня. Небидо создает стабильный уровень тестостерона в пределах физиологических значений в течение трех суток после введения и сохраняет его около 12 недель. В связи с этим интервал между внутримышечными инъекциями Небидо составляет 3 месяца, т.е. 4 инъекции в год.

логии), ISSAM (Международное общество по проблемам изучения старения у мужчин) и EAU (Европейская ассоциация урологов) значения общего тестостерона более 12 нмоль/л (350 нг/дл) и/или свободного тестостерона более 250 пмоль/л (72 пг/мл) считаются нормальными. Уровень общего тестостерона менее 8 нмоль/л (230 нг/дл) и/или свободного тестостерона менее 180 пмоль/л (50 пг/мл) свидетельствует о гипогонадизме.

Клинические проявления ВАД неспецифичны и отличаются полиморфностью. Мы предложили (3) разделять их на четыре группы: психоэмоциональные, вегетососудистые и обменные нарушения, а также изменения в мочевой и половой системах.

Известные проспективные исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и MMAS (Massachusetts Male Aging Study) убедительно показали взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и всеми компонентами метаболического синдрома.

При сахарном диабете 2 типа (СД 2) нередко наблюдается понижение содержания общего и свободного тестостерона. Проведенные проспективные исследования подтвердили, что низкий уровень тестостерона представляет собой фактор риска возникновения СД 2, поскольку дефицит тестостерона усугубляет инсулинорезистентность (6, 7).

Возрастное снижение тестостерона является нередкой причиной эректильной дисфункции (ЭД).

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА

В настоящее время большинство специалистов полагает, что все формы гипогонадизма, связанные с недостаточностью клеток Лейди-га, требуют лечения препаратами тестостерона. В целом можно констатировать, что лечение андрогенами используется недостаточно.

Длительность андрогензаместительной терапии (АЗТ) зависит от конкретной ситуации. Например, при задержке полового развития

она составляет несколько месяцев, а ВАД делает обоснованной пожизненную АЗТ. При этом основным ориентиром являются клинические проявления.

В соответствии с международным консенсусом основной целью АЗТ является достижение и поддержание концентрации тестостерона сыворотки крови в пределах физиологических норм (4). Следует учитывать, что в некоторых органах-мишенях проявляется активность самого тестостерона, на другие ткани он влияет лишь после превращения в 5 α -ДГТ, или эстрадиол.

При выборе препарата для проведения патогенетической терапии андрогенами рекомендуем оценить его соответствие следующим требованиям:

- способность восстанавливать уровень тестостерона до физиологических значений, т.е. эффективность;
- отсутствие гепатотоксичности и гепатоканцерогенности;
- способность не создавать супрафизиологические концентрации тестостерона и тем самым не подавлять функцию яичек;
- содержание натуральных молекул тестостерона;
- удобный путь введения в организм;
- наличие полного спектра эффектов тестостерона;
- возможность гибкого подбора дозы и быстрой отмены препарата.

Синтез андрогенов предполагает превращение холестерина в тестостерон. Его специфическая биологическая активность обусловлена кетогруппой в 3 положении, двойной связью в 4 положении и гидроксигруппой в 17 положении. Применение тестостерона в лечебной практике связано с тремя видами модификаций: химическая модификация молекулы, этерификация в 17 положении, вариации путей введения в организм. Было обнаружено, что алкилирование молекулы тестостерона в 17 позиции препятствует быстрому разрушению его в печени, однако эта форма обладает выраженной гепатотоксичностью, поэтому в

клинической практике больше используются метилтестостерон и флуоксиместеролон.

Так как способ введения препаратов тестостерона является их кардинальным отличием, то именно этот критерий положен в основу данного сравнительного анализа. В настоящее время наиболее широко используются пероральные, инъекционные, подкожные (импланты) и трансдермальные (накожные) препараты тестостерона.

Приводим краткую характеристику наиболее распространенных препаратов тестостерона.

Пероральные:

- тестостерона ундеканат – содержит натуральные молекулы тестостерона, период полужизни (Т 1/2) равен 1,6 ч (8), выпускается в капсулах по 40 мг, суточная доза составляет 80-160 мг, делится на 2 приема;
- местеролон – является химически модифицированным аналогом ДГТ, назначается по 25 мг 1-3 раза в сутки;
- трансбуккальное введение: способ не нашел широкого применения.

Подкожные (импланты): состоят из чистого гормона, спрессованного в форме цилиндра; имплант содержит 200 мг тестостерона, однократно вводится 3-6 цилиндров с интервалом 4-6 мес.

Трансдермальные (накожные):

- пластыри;
- мошоночные пластыри – полимерная пленка, содержащая 10 или 15 мг чистого тестостерона, пленка меняется 1 раз в сутки;
- пластыри, наносимые на другие участки кожи, – терапия требует ежевечернего наклеивания двух пластырей;
- тестостероновые гели – Андрогель дозирован по 5 г, 7,5 г и 10 г, наносится один раз в сутки.

Инъекционные:

- тестостерона пропионат – период полужизни (Т 1/2) составляет 0,8 дня, выпускается в ампулах по 1,0 мл 1% и 5% раствора в масле. Вводится внутримышечно каждые 2-3 дня;
- тестостерона энантат – пери-



од полужизни (Т 1/2) составляет 4,5 дня (8), вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 недели;

- препараты, представляющие смесь эфиров тестостерона (сустон-250, омнадрен-250), внутримышечное введение осуществляется 1 раз в 3-4 недели;

- тестостерона ундеканоат в форме для внутримышечного введения, период полужизни (Т 1/2) в зависимости от вида масла составляет от 21 до 34 дней (8), водится с интервалом 3 месяца.

- тестостерона буциклат – период полужизни (Т 1/2) составляет 29,5 дней (8), внутримышечные инъекции по 600-1000 мг выполняются 1 раз в 3 мес.

Пероральные препараты. Очевидно, что для АЗТ наиболее адекватным представляется использование природного тестостерона, однако при приеме внутрь он быстро всасывается в кишечнике и полностью метаболизируется в печени, не достигая органов-мишеней. Поэтому используются модифицированные формы тестостерона.

Тестостерона ундеканоат является наиболее распространенным оральным препаратом тестостерона. Чтобы избежать разрушения гормона в печени, произведена этерификация тестостерона ундекановой кислотой в 17β позиции. Это определило способность препарата всасываться в лимфатическую систему кишечника и затем через грудной лимфатический проток поступать в кровяное русло, достигая органов-мишеней раньше, чем печени. Недостатками препарата являются относительно

низкая биодоступность, возникновение быстрых нефизиологических перепадов уровня гормона в сыворотке и непостоянство всасывания.

Местеролон. Препарат представляет химически модифицированный аналог дигидротестостерона. Он не обладает всем спектром биологических эффектов тестостерона и поэтому почти не используется для АЗТ гипогонадизма (8).

Трансбуккальное введение. Новшеством является включение гормона в полиэтиленовые матрицы, обладающие ограниченной водорастворимостью. Тестостерон из капсул, наклеиваемых на слизистую дёсен, медленно поступает в кровь, достигая органов-мишеней раньше, чем печени. Треть испытуемых оценили препараты негативно из-за неудобства использования.

Подкожные (импланты) препараты тестостерона. Они представляют собой кристаллический тестостерон, спрессованный в цилиндры размерами 12 × 4,5 мм. Имплантируются с помощью троакара под местной анестезией в подкожную клетчатку передней брюшной стенки. Период полужизни составляет 71 день. Имплантация 6 зерен, содержащих по 200 мг тестостерона каждое, позволяет поддерживать физиологический уровень гормона в сыворотке крови в течение 6 мес. Недостатком этой лекарственной формы является необходимость небольшого разреза, относительная дороговизна процедуры имплантации, невозможность быстрой отмены препарата, а также вероятность осложнений.

Наложные препараты тестостерона. Они представлены пластырями и гелями. Известно, что всасывающая способность кожи мошонки примерно в 40 раз выше, чем кожи предплечья (8).

Пластыри, наносимые на другие участки кожи. Для активизации всасывания пластыри содержат «усилитель», способный вызывать контактный дерматит, что является частой причиной отмены препарата.

Тестостероновые гели. Наиболее изученным и распространенным является препарат Андрогель. Он дозирован по 5 г, 7,5 г, 10 г и содержит соответственно 50 мг, 75 мг и 100 мг тестостерона. При этом около 10% наносимого тестостерона адсорбируется за сутки кожей и поступает в системный кровоток.

Тестостероновый гель имеет хорошую фармакодинамику. Его эффективность продемонстрирована несколькими клиническими исследованиями. Основным недостатком является необходимость ежедневного использования.

Препараты тестостерона для внутримышечного введения. Инъекционные формы эфиров тестостерона используются в медицинской практике длительное время. Они относительно недороги и безопасны. Одним из первых был тестостерона пропионат. Период полужизни (Т 1/2) составляет 0,8 дня. Для поддержания тестостерона на физиологическом уровне его приходится вводить каждые 2-3 дня.

Тестостерона энантат имеет значительно более длинный период полужизни (Т 1/2), составляющий 4,5 дней. Внутримышечные инъекции 250 мг тестостерона энантата каждые 2-3 недели позволяют проводить длительную АЗТ. Спустя 24-48 часов после инъекции отмечается супрафизиологическая концентрация тестостерона, которая удерживается несколько дней и затем постепенно снижается. Другие производные тестостерона, полученные методом этерификации в 17β-положении, – тестостерона ципионат и тестостерона цикло-

Ампула Небидо содержит 1000 мг тестостерона ундеканоата в 4 мл касторового масла; вводится очень медленно (в течение примерно 60 секунд) глубоко в ягодичную область. После введения он постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки с образованием тестостерона. Интервал между первой и второй инъекциями должен составлять 6 недель, между последующими – 12 недель. При применении Небидо рекомендуется измерять уровень Т крови 1 раз в год.

НЕБИДО®

тестостерон ундеканоат

Живи в полную силу

Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона

4 инъекции в год*
* раз в 10-14 недель



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата)

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10 – 14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Актуальная версия инструкции от 29.10.2008. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам
мужского здоровья:

8-800-200-10-15

www.test-testosteron.ru

Территория мужчин
www.mensland.ru

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 07	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 10
Ростов-на-Дону	(863) 268 86 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

гексанкарбоксилат – имеют такую же фармакокинетику.

К препаратам, представляющим смесь эфиров тестостерона, относятся Сустанон-250 и Омнадрен-250. Они представляют масляный раствор комбинации четырех эфиров тестостерона: пропионата, фенилпропионата, изокапроната и деканоата. Их сочетание в одном препарате позволяет добиться быстро и длительного андрогенного эффекта, который поддерживается в течение 3 недель.

Инъекционные формы эфиров тестостерона имеют существенные недостатки, которые ограничивают их применение:

- необходимость в периодических (каждые 2-3 недели) глубоких внутримышечных инъекциях;
- широкие колебания содержания в сыворотке крови и связанные с этим изменения в настроении и самочувствии пациентов – эффект «американских горок»;
- отсутствие способности создавать нормальный циркадный ритм концентрации тестостерона;
- периодически возникающий супрафизиологический уровень тестостерона может приводить к развитию гинекомастии.

Указанных отрицательных свойств в определенной мере лишены инъекционные препараты тестостерона новой генерации. Последнее время пристальное внимание уделяется тестостерону ундеканату (Небидо, Bayer Schering Pharma). Данный препарат имеет уникальные фармакокинетические свойства. Период его полужизни составляет 21-34 дня. Небидо создает стабильный уровень тестостерона в пределах физиологических значений в течение трех суток после введения и сохраняет его около 12 недель. В связи с этим интервал

между внутримышечными инъекциями Небидо составляет 3 месяца, т.е. 4 инъекции в год (9, 10, 11).

Ампула Небидо содержит 1000 мг тестостерона ундеканата в 4 мл касторового масла; вводится очень медленно (в течение примерно 60 секунд) глубоко в ягодичную область. После введения он постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки с образованием тестостерона. Интервал между первой и второй инъекциями должен составлять 6 недель, между последующими – 12 недель. При применении Небидо рекомендуется измерять уровень Т крови 1 раз в год (4, 10, 11).

Клиническая эффективность Небидо была подтверждена рядом исследований. При его длительном использовании регрессируют проявления гипогонадизма, снижается объем жировой ткани, увеличивается масса и сила мышц, повышается либидо, активизируются эрекции, улучшаются настроение и самочувствие (10, 11, 12, 13).

У мужчин с ожирением и СД происходит снижение ИМТ за счет уменьшения количества висцерального жира, регрессии инсулинорезистентности (5, 7, 14).

Наш большой многолетний опыт использования Небидо подтверждает все эти данные.

АНДРОГЕНОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И СОСТОЯНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При анализе всех аспектов АЗТ выявляется явное несоответствие между очевидными эффектами и достоинствами данной терапии и существующими в медицинской среде и у пациентов опасениями относительно неблагоприятных побочных воздействий препаратов тестостерона. Наиболее

устойчивым является мнение о возможных негативных влияниях на состояние предстательной железы, возникновении и развитии ее рака и доброкачественной гиперплазии.

Насколько же обоснованными в действительности являются опасения относительно заболеваний простаты при длительном назначении препаратов тестостерона?

Чтобы сделать доказательное заключение, необходимо найти ответы на три ключевых вопроса.

Вопрос I. Имеется ли у стареющих мужчин четкая взаимосвязь между содержанием тестостерона в крови и состоянием предстательной железы?

Известно, что содержание общего и свободного тестостерона подвержено суточным колебаниям, составляющим до 30% и пиком концентрации в утренние часы. При этом концентрация дигидротестостерона (ДГТ) в предстательной железе остается практически постоянной (15).

Как установлено, на фоне возрастного снижения содержания тестостерона в крови уровень ДГТ в ткани гиперплазированной простаты несколько повышен (1).

Не было обнаружено взаимосвязи между объемом простаты и содержанием в крови общего и биоактивного тестостерона как у эугонадных мужчин, так и в случаях андрогенодефицита (16).

Итак, в настоящее время накоплено много убедительных данных, свидетельствующих об отсутствии жесткой корреляции между содержанием тестостерона в крови стареющих мужчин и состоянием простаты (17).

Вопрос II. Существует ли прямая зависимость возникновения и развития ДГПЖ и рака простаты от уровня содержания тестостерона в крови?

Является установленным фактом, что у мужчин после 45-50 лет происходит постепенное снижение содержания тестостерона в крови, особенно его биологически активных фракций. В то же время частота возникновения ДГПЖ и рака

Клиническая эффективность Небидо была подтверждена рядом исследований. При его длительном использовании регрессируют проявления гипогонадизма, снижается объем жировой ткани, увеличивается масса и сила мышц, повышается либидо, активизируются эрекции, улучшаются настроение и самочувствие.

простаты, этих типичных возрастозависимых заболеваний, нарастают пропорционально старению.

Было показано, что андрогенодефицит не предотвращает развитие ДГПЖ. Осуществлен анализ двенадцати проспективных исследований, ставивших целью установить влияние уровня тестостерона на возникновение рака простаты. Ни одно из них не продемонстрировало, что мужчины с раком простаты имели более высокий уровень тестостерона по сравнению с лицами, у которых он отсутствовал (18).

На основании наблюдения 77 пациентов было высказано предположение, что низкий уровень тестостерона сыворотки может быть потенциальным маркером начальных форм рака простаты (19).

Таким образом, в возникновении и развитии ДГПЖ и рака простаты имеют значение не концентрация тестостерона в крови, а изменения действия андрогенов на молекулярном уровне непосредственно в ткани железы (17).

Вопрос III. Может ли длительное назначение препаратов тестостерона стареющим мужчинам способствовать возникновению и развитию ДГПЖ и рака простаты?

Анализируя этот вопрос, следует, во-первых, учитывать, что в соответствии с международным консенсусом основной целью АЗТ яв-

ляется достижение и поддержание уровня тестостерона в сыворотке крови в пределах нормальных значений, избегая супрафизиологических концентраций (4).

Рядом независимых исследований, включавших наблюдение за большими группами пациентов, было установлено, что длительное назначение препаратов тестостерона мужчинам с возрастным гипогонадизмом может привести к незначительному увеличению ПСА и размеров простаты, но они остаются в пределах нормальных значений и соответствуют естественной возрастной динамике (3, 5, 20).

Приведенные данные позволяют заключить, что экзогенный тестостерон в физиологических концентрациях не оказывает существенного влияния на возникновение и развитие ДГПЖ (17).

В настоящее время можно считать доказанной способность препаратов тестостерона стимулировать прогресс клинически значимого рака простаты. Остается неясной способность АЗТ активизировать трансформацию преклинических форм рака простаты, выявляемых путем биопсии, в клинические. Ответ на этот вопрос будет найден дальнейшими проспективными исследованиями.

До настоящего времени отсутствуют сведения о том, что заме-

стительная терапия тестостероном способна спровоцировать возникновение рака простаты. Анализ работ, включавших наблюдение за 461 мужчиной, которым проводили заместительную терапию андрогенами от 3 до 36 месяцев, показал, что рак был обнаружен в 5 случаях (1,1%), что соответствует средним значениям в данной популяции (21).

Обобщение накопленных научных данных, касающихся безопасности предстательной железы при длительной терапии препаратами тестостерона, позволило международным организациям экспертов сформулировать практические рекомендации по проведению АЗТ (4). Приводим некоторые положения:

- назначение препаратов тестостерона абсолютно противопоказано мужчинам с выявленным или предполагаемым раком простаты;
- не следует применять тестостерон в случаях выраженной обструкции нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ; умеренные проявления обструкции являются частичным противопоказанием;
- пальцевое ректальное исследование, анализ ПСА и гематокрита являются обязательными перед началом АЗТ возрастного гипогонадизма. Далее они проводятся каждые 3 месяца в течение года, а затем ежегодно. 

Литература

- Gray A., Feldman H.A., McKinley J.B. et al. Age and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 1016-25.
- Vermeulen A., Kaufman J.M. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men // *Horm. Res.* 1995; 43: 25-32.
- Лоран О.Б., Сегал А.С. Климактерические расстройства у мужчин // М.: OGGI Production при участии РМА ПО. 1999; 62-63.
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, IS-SAM andEAU recommendations. *Eur Urol.* 2005; 48.
- Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин // *М.* 2006; с. 239.
- Boulton A.J., Selam J.L., Sweeney M. et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with Type II diabetes mellitus // *Diabetologia.* 2001; 44 (10): 1296-301.
- Нарушения половой функции при сахарном диабете / Под ред. М.И. Коган. М., 205. с. 224.
- Nieschlag E., Behre H.M., eds. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* 2nd ed // New York: Springer. 2001.
- Nebido // *Product Monograph, Andrology.* – 20904. 59 p.
- Тер-Аванесов Г.В., Сухих Г.Т., Фанченко Н.Д. и др. Возрастной гипогонадизм у мужчин: миф или реальность? // *Фарматека.* 2007; № 16. С. 42-47.
- Аляев Ю.Г., Чальный М.Е., Пронин В.С. Возможность коррекции возрастного гипогонадизма у мужчин // *Врач.* 2008. № 6. С. 1-5.
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Павловичев А.А. и др. Эффективность и безопасность препаратов тестостерона в лечении гипогонадизма у мужчин // *Фарматека.* 2009; № 16. С. 23-30.
- Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Особенности терапии эректильной дисфункции у пациентов с гипогонадизмом // *Врач.* 2009. № 3. С. 1-4.
- Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др. Эффективность заместительной гормональной терапии тестостероном ундеканатом в клиническом лечении мужчин с соматической патологией // *Фарматека.* 2008. № 9. С. 1-5.
- Isaacs J.T. Testosterone and prostate. In: Nieschlag E., Behre H.M., eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution* 3rd ed. Cambridge University Press. 2004. 347-74.
- Schatzl G., Reiter W.J., Thurnid T. et al. Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases // *Prostate.* 2000. 44: 219-24.
- Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Андрогенозаместительная терапия и состояние предстательной железы // *Фарматека.* 2006; № 15. С. 62-65.
- Hsing A.W. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol // Rev.* 2001; 23:42-58.
- Morgentaler A. Bruning III C.O., DeWolf W.C. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels // *JAMA.* 1996; 276: 1904-6.
- Behre H.M., Bohmeyer J., Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls // *J. Clin. Endocrinol.* 1994; 40: 341-9.
- Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // *New England J. of Med.* 2004; 350: 482-92.