

Гіпогонадізм у дорослих чоловіків та віковий андрогенодефіцит

Клінічні рекомендації Італійського товариства андрології й сексуальної медицини та Італійського товариства ендокринології

Італійське товариство андрології й сексуальної медицини (Italian Society of Andrology and Sexual Medicine, SIAMS) та Італійське товариство ендокринології (Italian Society of Endocrinology, SIE) уповноважили групу експертів надати оновлені рекомендації щодо менеджменту вікового андрогенодефіциту (пізнього гіпогонадізму) у чоловіків. Отримані рекомендації розроблені з використанням системи GRADE.

Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень зазначеного документа.

Обізнаність медичної спільноти щодо чоловічого гіпогонадізму та можливостей його лікування значно зросла протягом двох останніх десятиліть. На додаток до «класичних» форм цього синдрому описання «пов'язаного з віком зниження рівня тестостерону», підтвержене декількома епідеміологічними дослідженнями [1-4], значно розширило коло чоловіків, у яких лікування може бути успішним. Остаточне визначення, якою мірою фізіологічне зниження концентрації тестостерону впливає на розвиток «вікових» захворювань у чоловіків, залишається предметом пильної уваги науковців [5]. Примітно, що продажі тестостерон-вмісних препаратів стрімко зросли у всьому світі [6]. Терапія тестостероном недоречно рекламувалася на телебаченні як «джерело молодості». У Північній Америці ефект прямої реклами споживачам сприяв підвищенню частоти безпідставного лабораторного вимірювання рівня тестостерону та первинного призначення тестостерон-вмісних препаратів без попередньо проведеної діагностики на предмет наявності у чоловіків гіпогонадізму [7].

З метою зупинити надмірне, необґрунтоване використання препаратів тестостерону, Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) наголосило, що переваги лікування тестостероном не були чітко встановлені для чоловіків, у яких його концентрація була фізіологічно зниженою у зв'язку зі старінням [8]. FDA рекомендує призначення замісної терапії тестостероном (ЗТТ) виключно чоловікам із «класичним» гіпогонадізмом, тобто через первинний або вторинний дефіцит тестостерону, що виникає у результаті

відомих проблем із яєчками, гіпофізом або гіпоталамусом [8]. Пізніше ця концепція частково була включена до клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства США [9], а також Австралії [10], які відстоюють теоретичну дихотомічну різницю між органічним («класичним») і функціональним гіпогонадизмом, причому останній включає асоційований із віком дефіцит тестостерону.

Однак у Південній Європі спостерігається інша картина, оскільки реклама лікарських засобів, спрямована безпосередньо на споживача, найчастіше заборонена. Перші італійські рекомендації, присвячені питанню чоловічого гіпогонадизму, зокрема вікового, були розроблені SIE у 2015 році [11]. Відтоді були опубліковані важливі багатоцентрові дослідження, які надають нові дані щодо ефективності ЗТТ за різних типів чоловічого гіпогонадизму. З огляду на різні ситуації у країнах Європи та Північної Америки, мета цих рекомендацій SIAMS та SIE полягає в тому, щоб надати оновлену доказову підтримку клініцистам, які ведуть пацієнтів із чоловічим гіпогонадизмом.

Визначення

Гіпогонадизм відноситься до клінічного та біохімічного синдрому, що характеризується нездатністю яєчок виробляти фізіологічну концентрацію тестостерону й/або кількість нормальних сперматозоїдів [13-16]. Чоловічий гіпогонадизм може бути пов'язаний із дисфункцією яєчок (первинний гіпогонадизм), гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю (вторинний гіпогонадизм) або їх комбінацією (змішаний гіпогонадизм) [13, 14, 16]. Деякі класифікації також враховують час появи симптомів (наприклад, гіпогонадизм із пізнім початком) або потенційну зворотність стану. Згідно з останньою, органічний гіпогонадизм відноситься до незворотної форми, що викликана вродженими або набутими (деструктивними або структурними) порушеннями, які відбуваються на будь-якому рівні осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчка» [17-19], натомість як функціональний гіпогонадизм відноситься до потенційно зворотного порушення петлі зворотного зв'язку цієї осі. Функціональний гіпогонадизм частіше виникає у чоловіків середнього або похилого віку (>40-50 років), пов'язаний із супутніми захворюваннями (наприклад, ожирінням) й асоціюється з менш вираженим зниженням концентрації тестостерону [17-19]. Остання класифікація перестала бути загальноприйнятною і є предметом суперечок.

Клінічні прояви

Суб'єктивні та об'єктивні ознаки гіпогонадизму відрізняються залежно від часу маніфестації захворювання, його етіології та ступеня зниження концентрації тестостерону [20, 21]. У дорослих чоловіків домінуючими симптомами є сексуальні розлади (наприклад, еректильна дисфункція, зниження лібідо та нічних/ранкових ерекцій), загальна втома, порушення концентрації уваги, підвищена пітливість, погане самопочуття та депресивний настрій [13, 14, 20, 21]. Збільшення жирової та втрата м'язової маси, зменшення волосяного покриву на тілі, гінекомастія, зменшення розміру яєчок є частими знахідками при фізикальному обстеженні. Гіпогонадизм також пов'язаний з анемією, нижчими відповідно віку концентраціями простат-специфічного антигену (ПСА) та зниженою мінеральною щільністю кісток [13, 14, 20, 21] (рис. 1).

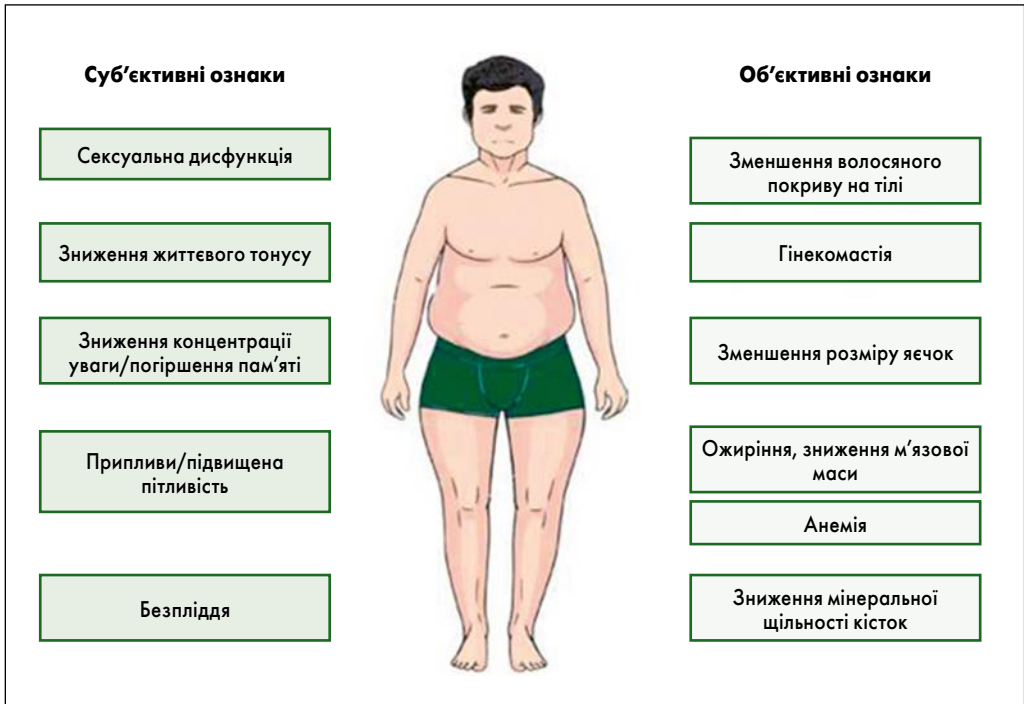


Рис. 1. Суб'єктивні та об'єктивні ознаки чоловічого гіпогонадізму дорослого віку

Діагностика

Рекомендовано визначати рівні загального тестостерону та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у крові у всіх чоловіків із клінічними проявами гіпогонадізму та прийняти пороговий показник $\leq 12,0$ нмоль/л для позначення низького рівня загального тестостерону (1, 0000)* (рис. 2).

Рекомендовано визначати рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), для розрахунку індексу вільного тестостерону в усіх чоловіків із клінічними проявами гіпогонадізму та прийняти пороговий показник < 220 пмоль/л для позначення низького індексу вільного тестостерону (2, 0000).

Концентрація ЛГ $\geq 9,4$ МО/л при низькому рівні загального тестостерону або індексу вільного тестостерону свідчить про первинний гіпогонадізм. При концентраціях ЛГ $< 9,4$ МО/л вимірювання вмісту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) допомагає в диференціальній діагностиці між первинним і вторинним гіпогонадізмом (2, 0000).

Запропоновано встановлення діагнозу компенсованого гіпогонадізму за наявності рівня ЛГ $\geq 9,4$ МО/л та нормальної концентрації тестостерону або індексу вільного тестостерону (експертний висновок).

* Система GRADE з оцінювання сили рекомендацій та якості доказових даних. Класифікація сили рекомендацій: цифра «1» вказує на сильну рекомендацію й пов'язана з термінологією «ми рекомендуємо»; цифра «2» позначає слабку рекомендацію й асоціюється з формулюванням «ми пропонуємо»; для чотирирівневої класифікації якості доказів використано наступні графічні позначки: 0000 — докази дуже низької якості, 0000 — докази низької якості, 0000 — докази помірної якості, 0000 — докази високої якості.

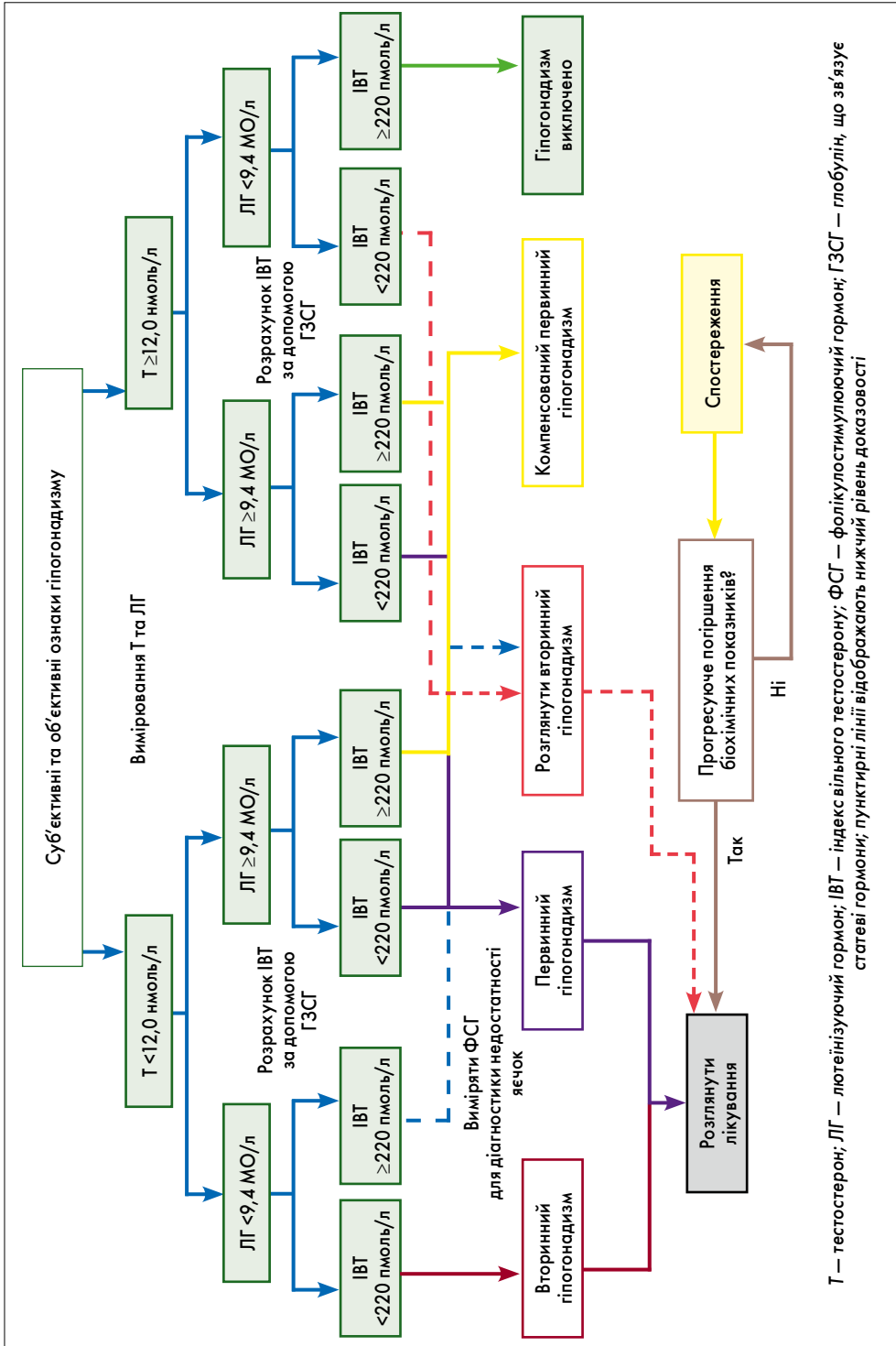


Рис. 2. Алгоритм діагностики та менеджменту гіпогонадизму у дорослих чоловіків та вікового андрогенодефіциту

Примітки

Клінічні прояви гіпогонадізму можуть виникати при різних порогових значеннях тестостерону, і через індивідуальну варіабельність у деяких пацієнтів можуть спостерігатися симптоми при рівні сироваткового тестостерону в межах нормально діапазону [22]. Тому важливо визначити рівні ГЗСГ, ЛГ, ФСГ. Наявні дані свідчать, що імуноаналізи для оцінки ГЗСГ сильно корелюють із даними, отриманими за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. Однак порівняння різних імуноаналізів для оцінки рівня ГЗСГ показало слабшу суперечливу кореляцію рівнів вільного і біодоступного тестостерону [40]. З іншого боку, деякі клінічні стани можуть впливати на концентрацію ГЗСГ (табл. 1), що обмежує достовірність оцінки лише загального тестостерону для правильного встановлення діагнозу гіпогонадізму.

Таблиця 1. Основні фактори, які впливають на рівень циркулюючого ГЗСГ

Підвищення рівня ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> • Лікарські засоби: протисудомні, естрогени, гормони щитоподібної залози, антиретровірусні препарати • Гіпертиреоз • ВІЛ-інфекція • Гепатит/цироз печінки • Похилий вік
Зниження рівня ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> • Лікарські засоби: гормон росту, глюкокортикоїди, тестостерон, андрогенні анаболічні стероїди • Гіпотиреоз • Ожиріння • Акромегалія • Хвороба Кушинга • Інсулінорезистентність • Нефротичний синдром

Варіанти ЗТТ

Після виключення протипоказань рекомендовано призначати ЗТТ у чоловіків із симптомами гіпогонадізму, у яких не можна очікувати зворотного розвитку стану у прийнятні терміни (1, 0000).

Запропоновано використовувати гелі тестостерону у літніх чоловіків із гіпогонадізмом, зокрема у разі потенційно зворотних станів (експертний висновок).

Запропоновано використовувати ін'єкційні препарати тестостерону пролонгованої дії для лікування молодих чоловіків із гіпогонадізмом, зокрема при незворотних станах (експертний висновок).

На сьогодні ін'єкційна форма тестостерону ундеканоату пролонгованої дії та гелі тестостерону є найбільш доцільними засобами для відновлення нормальної концентрації тестостерону у сироватці крові із хорошим профілем безпеки [42, 43]. Імплантація гранул тестостерону забезпечує найбільш тривалий лікувальний ефект (від 4 до 7 міс), має хороший профіль безпеки, але інвазивність процедури обмежує її широке застосування [42]. Крім того, останні, як і трансбукальні й трансназальні препарати, недоступні в Італії. Хоча безпосередні порівняння різних лікарських форм тестостерону відсутні, у літніх пацієнтів, які мають вищий профіль ризику, або при підозрі на потенційно зворотний стан, слід віддавати

перевагу препаратам тестостерону у формі гелю. Останні також можуть краще імітувати циркадні коливання секреції тестостерону: вищі рівні вранці й нижчі перед сном [42]. І навпаки, при незворотному гіпогонадізмі, особливо у молодих пацієнтів, як терапію першої лінії слід розглядати ін'єкційні форми тестостерону тривалої дії. Слід зауважити, що щоденне нанесення гелю часто вважається процедурою, яка потребує багато часу й посилює страждання чоловіка від хронічного стану з можливими наслідками при тривалому дотриманні режиму лікування. Навпаки, ін'єкційні препарати тестостерону тривалої дії, що потребують від 3 до 5 введень на рік, можуть позбавити пацієнта щоденних спогадів про хронічне невиліковне захворювання [43].

Примітки

Дані щодо ролі ЗТТ у хворих із компенсованим гіпогонадізмом відсутні. Цей стан є лише доклінічною формою явного гіпогонадізму і має підлягати ретельному спостереженню. ЗТТ слід починати тільки за появи вираженого гіпогонадізму.

Антиестрогени або інгібітори ароматази часто використовуються для лікування вторинного гіпогонадізму, особливо в осіб із ожирінням або метаболічними порушеннями [44]. Однак наявні дані обмежені, і рекомендовано проведення додаткових досліджень для підтвердження доцільності використання цих груп препаратів у чоловіків із пізнім віковим гіпогонадізмом.

Протипоказання до ЗТТ

Протипоказання з боку грудних залоз та передміхурової залози

Не рекомендовано розпочинати ЗТТ у пацієнтів з активним раком грудної або передміхурової залози (належа клінічна практика).

Запропоновано не розглядати пролікований рак передміхурової залози низького ризику як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, ØØØØ).

Запропоновано не розглядати легкі або помірно виражені симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, ØØØØ).

Протипоказання з боку серцево-судинної системи

Запропоновано не розглядати серцеву недостатність легкого й помірного ступеня тяжкості як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, ØØØØ).

Запропоновано не призначати ЗТТ пацієнтам із нещодавно перенесеною серцевою несприятливою серцево-судинною подією (2, ØØØØ).

Запропоновано враховувати загальний серцево-судинний ризик та супутні захворювання, включаючи рівень гематокриту, перед призначенням ЗТТ (2, ØØØØ).

Запропоновано ретельно зібрати сімейний, особистий та клінічний анамнез на предмет венозної тромбоемболії перед призначенням ЗТТ (2, ØØØØ).

Наявні докази безпечності ЗТТ із боку серцево-судинної системи помірної якості, і важливо враховувати їх у разі призначення ЗТТ для відновлення фізіологічних концентрацій тестостерону. Точна оцінка сімейного анамнезу для виключення тромбофілії/гіпофібринолізу має вирішальне значення перед початком ЗТТ.

Примітки

Наявні дані про вплив ЗТТ на серцево-судинний ризик в основному отримані з досліджень, у яких первинні кінцеві точки не пов'язані із серцево-судинними захворюваннями й дизайн яких був невідповідним для виключення такого ризику (обмежена тривалість впливу та недостатня кількість учасників).

Інші протипоказання

Не рекомендовано призначення ЗТТ чоловікам, які планують батьківство в найближчому майбутньому (1, ØØØØ).

Запропоновано не розглядати пролікований синдром обструктивного апное сну як абсолютне протипоказання для ЗТТ (2, ØØØØ).

Результати лікування

Зведена інформація про результати ЗТТ представлена у табл. 2.

Таблиця 2. Резюме результатів ЗТТ	
Результати ЗТТ	Оцінка результату
Статева функція	
Еректильна дисфункція	↑⊕⊕
Лібідо	↑⊕⊕⊕
Еякуляція	↑⊕
ЗТТ та інгібітори ФДЕ-5	
Еректильна дисфункція	↔
Будова тіла	
Жирова маса	↓⊕
Нежирова маса	↑⊕
Індекс маси тіла	↔
Обхват талії	↔
Метаболічні параметри	
Метаболізм глюкози	↑⊕
Ліпідний профіль	↑⊕ ↔
Артеріальний тиск	↔
Кістки	
Кісткова маса	↑⊕
Ризик переломів	NA
Настрій/когнітивна функція	
Симптоми депресії	↑⊕

Таблиця 2. Резюме результатів ЗТТ	
Результати ЗТТ	Оцінка результату
Когнітивна функція	NA
Мобільність	↑⊕

Примітка: ⊕ — довільна одиниця, що вказує: ⊕ — слабкий, ⊕⊕ — помірний, ⊕⊕⊕ — сильний ефект; ↑ — позитивний ефект; ↓ — негативний ефект; ↔ — нейтральний ефект; NA — не впливає; інгібітори ФДЕ-5 — інгібітори фосфодіестерази 5-го типу.

Статева функція

Рекомендовано призначати ЗТТ чоловікам із гіпогонадізмом, які мають знижений статевий потяг і/або еректильну дисфункцію (1, 0000).

Оскільки еректильна дисфункція є багатофакторним розладом, запропоновано розглянути питання щодо призначення комбінованої терапії у чоловіків із гіпогонадізмом, коли це необхідно для повного усунення стану (2, 0000).

Експерти надають більшого значення ЗТТ у покращенні низького статевого потягу та еректильної функції у чоловіків із гіпогонадізмом (тестостерон <12 нмоль/л) і меншого значення — не такому послідовному впливу ЗТТ на інші сексуальні проблеми, включаючи дисфункцію еякуляції.

Примітки

На сьогодні доцільність і тривалість комбінованої терапії тестостероном та інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу еректильної дисфункції залишаються нез'ясованими і потребують індивідуального підходу. Дані щодо ефективності комбінованого застосування ЗТТ та інтракавернозного введення простагландину E1 і/або інших препаратів відсутні.

Кісткова маса

Рекомендовано призначати ЗТТ для покращення мінеральної щільності кісток та запобігання втраті кісткової маси у чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Не рекомендовано призначати ЗТТ у якості монотерапії з метою запобігання переломам кісток у чоловіків із гіпогонадізмом та високим ризиком переломів (1, 0000).

Настрій

Не рекомендовано призначати ЗТТ як монотерапію з метою покращення симптомів великого депресивного розладу у чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Когнітивна функція

Не рекомендовано призначати ЗТТ у чоловіків із гіпогонадізмом для покращення когнітивних функцій (1, 0000).

Слабкість і мобільність

Не рекомендовано призначати ЗТТ для покращення м'язової сили із клінічно значущою метою в ослаблених чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Будова тіла та метаболічні параметри

Рекомендовано призначати ЗТТ для покращення будови тіла (зменшення жирової та збільшення м'язової маси) у чоловіків із гіпогонадізмом з/без метаболічного синдрому або із цукровим діабетом 2 типу (1, ØØØØ).

Запропоновано призначати ЗТТ для покращення контролю глікемії натще та після навантаження глюкозою у чоловіків із гіпогонадізмом із метаболічним синдромом або предіабетом для зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу (2, ØØØØ).

Запропоновано не розглядати призначення ЗТТ для контролю дисліпідемії або покращення рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з/без цукрового діабету 2 типу (2, ØØØØ).

Запропоновано призначати ЗТТ для зменшення обхвату талії у чоловіків із гіпогонадізмом та метаболічним синдромом (2, ØØØØ).

Хронічні захворювання (ниркова недостатність у термінальній стадії, ВІЛ-інфекції, запальні захворювання кишечника, хронічні легеневі захворювання)

Запропоновано не розглядати ЗТТ у чоловіків із гіпогонадізмом та хронічними захворюваннями (ВІЛ-інфекція, хронічна обструктивна хвороба легень, термінальна стадія ниркової недостатності та запальні захворювання кишечника) для покращення наслідків захворювання (2, ØØØØ).

Контроль лікування

Рекомендовано контролювати клінічні та біохімічні (гематокрит, ПСА та тестостерон) параметри кожні 3-6 міс протягом першого року лікування і не рідше одного разу на рік у подальшому (1, ØØØØ).

Запропоновано подальше обстеження, якщо: (а) рівень ПСА >4 нг/мл і (б) виявлено аномалії передміхурової залози при пальцевому ректальному дослідженні або суттєве погіршення СНСШ (2, ØØØØ).

Примітки

Частота контролю концентрації тестостерону у крові має визначатися залежно від типу призначеного препарату тестостерону. Для точної оцінки рівня циркулюючого тестостерону слід також вимірювати рівень ГЗСГ та індекс вільного тестостерону. Хоча рівень ПСА >4 нг/мл, як і раніше, є загальноприйнятим порогом для подальшої діагностики стану передміхурової залози, слід зазначити, що останній варіює залежно від інших показників [173]. Зокрема, ризик розвитку раку передміхурової залози підвищений у чоловіків африканського регіону та у тих, хто має родичів першого ступеня спорідненості з раком передміхурової залози в анамнезі, а також в осіб із вихідними концентраціями ПСА >1 нг/мл віком 40 років або >2 нг/мл віком 60 років [173]. Отже, така категорія чоловіків потребує особливої уваги під час застосування ЗТТ. Динамічне зростання рівня ПСА, що раніше вважалося маркером скасування ЗТТ та біопсії простати, піддалося критиці [174, 175]. Відповідно, рекомендації Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) пропонують вимірювати щільність ПСА в комплексі з оцінкою за Системою звітності та аналізу даних візуалізації простати (≥ 3 балів), які можуть допомогти у прийнятті рішення щодо подальшої тактики лікування [173].

Висновки

Наявні дані не підтверджують вплив ЗТТ на збільшення серцево-судинного ризику, якщо чоловікам встановлено правильний діагноз, належним чином призначено ЗТТ та адекватно проведено спостереження протягом лікування. Однак слід наголосити, що тривалість існуючих досліджень надто обмежена (до 3 років), щоб зробити будь-які остаточні висновки. Тому експерти настійно рекомендують проводити подальші, більш тривалі дослідження, щоб краще прояснити ризик/користь довгострокової ЗТТ у чоловіків із пізнім гіпогонадізмом.

Реферативний огляд підготувала Марія Пригода

За матеріалами: Isidori A. M., Aversa A. et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). J Endocrinol Invest. 2022 Dec;45(12):2385-2403.