

# Перспективное несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности биологически активной добавки «Альфа» в лечении пациентов с гипогонадизмом

Е.А. Ефремов<sup>1</sup>, М.Н. Коршунов<sup>2</sup>, О.В. Золотухин<sup>3</sup>, Ю.Ю. Мадькин<sup>3</sup>, С.С. Красняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ

<sup>3</sup> ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

## Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr.Sc. Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Коршунов М.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ, Москва, Россия, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Korshunov M.N. – Ph.D., Associate Professor of the Department of Urology FGBU DPO "CGMA" Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», доцент кафедры Онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный уролог Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Zolotuhin O.V. – Ph.D., deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Мадькин Ю.Ю. – к.м.н., доцент кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: madykin@mail.ru

Madikin Yu.Yu. – Ph.D., associate professor of Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, the main specialist in reproductive health of the department of health of the Voronezh Region, Russia, e-mail: madykin@mail.ru

Красняк С.С. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasnyak S.S. – researcher of the department of andrology and human reproductive health of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: krasnyakss@mail.ru

**М**ужской гипогонадизм определяется как неадекватное функционирование яичек и может разделен на первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. В то время как первый вид вызван тестикулярными причинами, второй относится к гипоталамическим или гипофизарным нарушениям, лежащим в основе нарушения функции яичка с дефицитом андрогенов. Клиническая картина дефицита тестостерона в конечном счете зависит от времени его возникновения (во время эмбрионального периода, полового созревания или в зрелом возрасте), а также его степени [1].

Синдром дефицита тестостерона характеризуется снижением либидо, повышением жировой и снижением мышечной массы тела, потерей концентрации, эректильной дисфункцией (ЭД), депрессией

и уменьшением минеральной плотности костей. Подобные симптомы с возрастом испытывают до 80% мужчин [2].

До тех пор, пока мужчина не достигнет 30-40 лет, уровень биодоступного тестостерона остается довольно постоянным. Однако после 40-летнего возраста концентрация тестостерона в сыворотке мужчин снижается ежегодно на 0,4 – 2,6% для общего тестостерона и на 0,87 – 1,7% для свободного тестостерона [3–6]. В конечном итоге это снижение приводит к тому, что уровень тестостерона в сыворотке крови в возрасте около 60 лет составляет 40-50% от его содержания в молодом возрасте.

Это значительное снижение уровня тестостерона очень тесно связано с такими заболеваниями, как ожирение, метаболический синдром, диабет или гипертония [2,7,8]. Обычным способом лечения гипогонадизма является заместительная гормональная терапия препаратами те-

стостерона (ЗГТ), имеющимися на фармацевтическом рынке. Однако помимо положительных эффектов, были описаны значительные неблагоприятные побочные явления при применении ЗГТ.

Известно, что тестостерон индуцирует образование эритропоэтина, вызывая увеличение концентрации гемоглобина и эритроцитов (гематокрит), это, в свою очередь, увеличивает риск развития инсульта и/или сердечно-сосудистых событий из-за повышенной вязкости крови [9–11]. По данным литературы, эритроцитоз является наиболее частой причиной прекращения ЗГТ [12]. Было доказано, что ЗГТ усугубляет обструктивное апноэ сна и увеличивает частоту возникновения сердечной аритмии, которая связана с этим состоянием [13–15]. Помимо вышеперечисленного, ЗГТ имеет ряд противопоказаний: повышение уровня ПСА и подозрении на наличие рака предстательной железы.

В свете данной информации становится интересной возможность альтернативы ЗГТ – безопасных и эффективных методов повышения уровня тестостерона для мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Одной из таких альтернатив может стать биологическая активная добавка (БАД) к пище «Альфа», имеющая в своем составе комбинацию компонентов, одним из эффектов которых является повышение уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита.

Одним из компонентов БАД «Альфа» является *Eurycoma longifolia* (Эврикома длиннолистная) широко известная как *Tongkat Ali* в Малайзии, *Pasak Bumi* – в Индонезии и *Sau Ba Bihn* – во Вьетнаме – среднеразмерное тонкое дерево семейства *Simarouba-ceae*, достигающее 10 м в высоту [16,17]. В значительной степени оно встречается в низменных лесах на Малазийском полуострове и в других регионах Юго-Восточной Азии [18].

*E. longifolia* содержит широкий спектр химических соединений, включая алкалоиды, квазиноиды, квазиноидные дитерпены, эврикоманон, эврикомолактон [19–21]. Помимо этих соединений был идентифицирован биоактивный пептид с 4.3 кДа со свойствами афродизиака [22,23]. Биоактивные сложные полипептиды из экстракта корня Эврикомы длиннолистной, названные эврипептидами, увеличивают биосинтез различных андрогенов и усиливают их активность [24]. Механизм действия, вероятнее всего, связан с непосредственным усилением биосинтеза различных андрогенов под воздействием пептидов, содержащихся в водных экстрактах корней Эврикомы [24]. Было показано, что термин «эврипептиды» был предложен для описания пептида, активирующего фермент CYP17 (17 α-гидроксиллаза/17, 20-лиаза) для усиления метаболизма прегненолона и 17-ОН-прегненолона с получением большего количества дегидроэпиандро-

стерона (DHEA). Прогестерон и 17-ОН-прогестерон дополнительно метаболизируются до 4-андростендиона и тестостерона. В недавнем отчете B.S. Low и соавт. объясняют усиленное продуцирование тестостерона экспрессией клеток Лейдига посредством ингибирования фосфодиэстеразы и ароматазы эврикоманом – основным квазиноидным соединением, присутствующим в экстракте корня *E. longifolia* [25]. Другой возможный способ действия для увеличения уровней тестостерона был описан A. Pihie и соавт. [26]. Авторами было установлено, что Эврикома длиннолистная повышает уровень цАМФ, увеличивает использование глюкозы, что может быть связано с эффектами увеличения энергии в клетках Лейдига.

Имеется множество исследований на животных, в которых показано влияние экстракта корня Эврикомы длиннолистной на выработку тестостерона [27]. Кроме того, имеется ряд исследований в мужской популяции, которые показали, что применение Эврикомы увеличивает уровень тестостерона [28–31].

Другим компонентом препарата «Альфа» является Горянка крупноцветковая или *Erimumedium*, основным действующим веществом которой является Икариин.

Икариин вовлечен в производство тестостерона через мРНК-зависимую регуляцию экспрессии генов, таких как периферические рецепторы к бензодиазепинам (PBR) и острофазный стероидогенный регуляторный белок (StAR) [32,33]. Они отвечают за трансмембранный перенос холестерина из наружной мембраны митохондрий к внутренней мембране, что является ключевым шагом в производстве тестостерона. Икариин вызывает дозозависимое повышение уровня PBR.

Икариин также повышает концентрацию рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Дальнейшее связывание молекул ЛГ с соответствующими рецепторами активи-

рует аденилатциклазу, последующее повышение уровня цАМФ в клетках Лейдига, который запускает каскад внутриклеточных событий и в конечном итоге выработку тестостерона в клетках Лейдига [34,35].

Икариин связывается с андрогенными рецепторами и действует как тестостерон со всеми его положительными эффектами [36].

Третьим компонентом препарата «Альфа» является высокоочищенный экстракт цветков Ромашки аптечной с 98% содержанием активного вещества – Апигенина, который был открыт венгерским химиком Альбертом Сент-Дьерди в 1938 году и с тех пор активно изучается. Было показано, что водно-спиртовой раствор, содержащий апигенин, стимулирует секрецию тестостерона [37].

Помимо этого апигенин является наиболее мощным ингибитором ароматазы и единственным известным ингибитором 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-HSD) – ферментов, отвечающих за инактивацию тестостерона [38]. Апигенин модифицирует активность рецептора ТВХА2 и активность ароматазы так, что это благоприятствует повышению активности тестостерона, в том числе, при его относительно низких концентрациях [39]. Апигенин также непосредственно повышает активность белка, известного как острофазный стероидогенный регуляторный белок (StAR), соответственно увеличивая синтез тестостерона (индуцированный цАМФ) в клетках Лейдига в яичках [40].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования, проведенного в формате наблюдательной программы в условиях рутинной клинической практики, врачи-урологи г. Москвы и г. Воронежа, принявшие участие в проекте, собирали и регистрировали информацию о пациентах с вновь диагностированным андрогенным дефицитом, которым назначался препарат «Альфа». В исследовании

участвовали урологи амбулаторного звена как государственных и муниципальных, так и частных учреждений здравоохранения.

Целью исследования было оценить динамику симптомов андрогенного дефицита у мужчин (на основании анкетирования по шкалам AMS, IIEF-5) и уровня гормонов (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны – ГСПГ, ЛГ, пролактин, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ) после терапии препаратом «Альфа». Одной из задач программы было определение отличий реальной практики лечения гипогонадизма от практики, принятой при проведении контролируемых клинических исследований. Также собиралась информация о переносимости и безопасности препарата.

Для статистического анализа применялся парный t-критерий с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . Для учета ошибок I рода применялась поправка Бонферрони.

Препарат «Альфа» назначался в соответствии с листком-вкладышем. Капсулы принимались внутрь по 1 капсуле (400 мг) в сутки. Длительность оцениваемого периода составила не менее 3 месяцев. Оценка эффективности и безопасности проводилась каждым центром, в соответствии с принятыми в нем процедурами и протоколами. Она включала в себя 3 визита.

- Визит 1 – включение в исследование и оценка базовых показателей.
- Визит 2 – через 1 месяц после начала терапии.
- Визит 3 – через 3 месяца после начала терапии.

Эффективность отмечали по динамике оценки по опросникам AMS и IIEF-5, а также по изменению уровня сывороточных гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, пролактин).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании приняли участие 87 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет с установленным диагнозом нормогонадотропный гипогонадизм.

Средний возраст пациентов составил  $38,1 \pm 9,5$  лет. Среднее значение индекса массы тела составило  $26,6 \pm 0,6$ .

Сумма баллов по шкале IIEF-5 до и после курсового приема «Альфы» составила  $15,2 \pm 4,1$  и  $18,6 \pm 4,1$  баллов, соответственно. Увеличение суммы баллов по шкале IIEF-5 на фоне приема препарата составило 3,4 ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

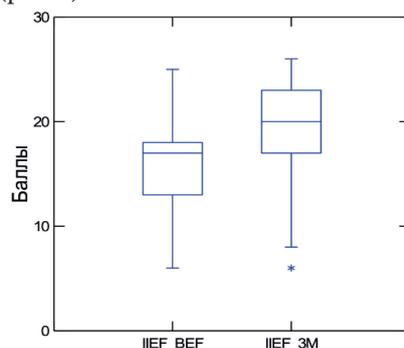


Рис. 1. Динамика суммы баллов по шкале IIEF-5

Качество эрекции по результатам анкетирования улучшилось у 77 из 87 мужчин (88,5%).

Также было отмечено значительное изменение распределения степени тяжести ЭД в ход применения препарата «Альфа», которое отображено на рисунке 2. Из 57 мужчин, для которых была доступна информация об эректильной функции на 2 визите, 42 (73,7%) перешли в более легкую категорию. У 30 человек (52,6%) эректильная функция полностью восстановилась.

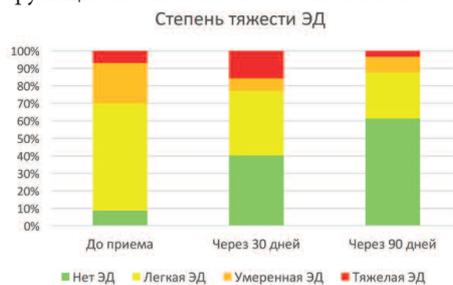


Рис. 2. Распределение и изменение степени тяжести ЭД в ходе приема препарата «Альфа»

Сумма баллов по шкале AMS до и после курсового приема «Альфы» составила  $36,4 \pm 7,7$  и  $30,7 \pm 7,2$  баллов, соответственно. Среднее уменьшение суммы баллов по шкале AMS на фоне приема препарата составило 5,5 баллов ( $p < 0,001$ ). По результатам анкетирования клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечался у 95,4% (83 из 87) мужчин, принимавших препарат «Альфа». При этом у 32 мужчин

(36,8%) снижение суммы баллов по шкале AMS составило 7 и более баллов (рис. 3).

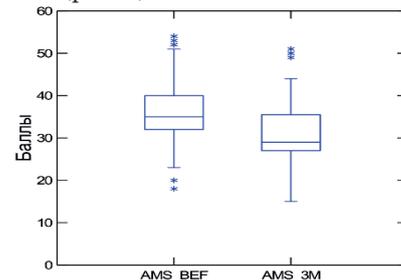


Рис. 3. Динамика суммы баллов по шкале AMS до и после 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

Для определения уровня половых гормонов применяли иммуноферментный анализ. В качестве нормальных значений уровня тестостерона принимался уровень 12,1 нмоль/л в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации урологов по мужскому гипогонадизму. Из 87 мужчин, включенных в исследование, данные об уровне общего тестостерона на визите 1 и 3 были доступны для 87 (100%), в то время как на визите 2 – для 57 (65%) мужчин.

Средний уровень тестостерона до начала лечения составил  $13,5 \pm 5,46$  нмоль/л. После 3-месячного курса лечения уровень тестостерона достоверно увеличивался в среднем на 8,4% и составил  $14,23 \pm 5,1$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом среди мужчин с исходным уровнем тестостерона ниже 12,0 нмоль/л, через 3 месяца приема «Альфы» значение показателя достоверно увеличилось на 11,6%, и составило  $11,36 \pm 2,5$  нмоль/л против  $10,1 \pm 1,9$  нмоль/л в начале исследования.

Лабораторно определяемое повышение уровня общего тестостерона после 3 месяцев приема произошло у 65 (74%) обследованных мужчин. Доля мужчин, которые перешли из категории лабораторного гипогонадизма в группу с нормальным уровнем тестостерона составило 49% (рис. 4).

Для определения уровня лютеинизирующего гормона применяли иммуноферментный анализ. Нормальными признавались значения 1,8-8,6 мМЕ/мл в соответствии с рекомендациями L. Kaplan и соавт. [41]. Данные уровня ЛГ на визите 1 и 3 были доступны для 87 (100%) мужчин, в то время как на визите 2 – для

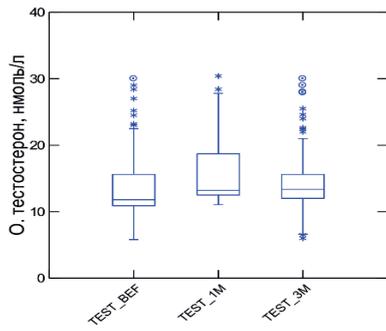


Рис. 4. Динамика уровня общего тестостерона на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

57 (65%). Средний уровень ЛГ у пациентов на первом визите составил  $4,8 \pm 1,2$  (95% ДИ 4,6-5,1) мМЕ/мл, а на третьем визите –  $4,7 \pm 1,2$  (95% ДИ 4,4-4,9) мМЕ/мл. Динамика уровня ЛГ в ходе исследования показана на рисунке 5.

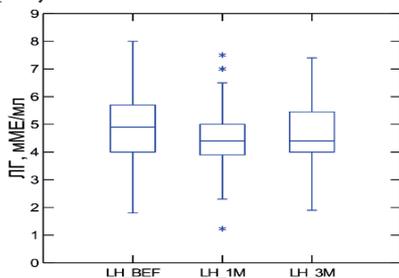


Рис. 5. Динамика уровня ЛГ на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

Уровень ГСПГ был определен на визитах 1, 2 и 3 у 58 (66,7%) мужчин. Содержание ГСПГ в сыворотке крови перед началом исследования и через 3 месяца наблюдения составило  $31,5 \pm 12,1$  (95% ДИ 28,3 – 34,7) и  $30,9 \pm 11,8$  нмоль/л (95% ДИ 27,8 – 34,0). В течение 3-х месяцев наблюдения уровень ГСПГ по-

казал тенденцию к уменьшению, но данные изменения были не достоверны ( $p=0,065$ ).

Уровень фолликулстимулирующего гормона, был определен на визитах 1, 2 и 3 у 58 (66,7%) мужчин. Содержание ФСГ в сыворотке крови перед началом исследования и через 3 месяца наблюдения достоверно не изменился (рис. 6).

В таблице 1 представлена суммарная информация об изменении уровня репродуктивных гормонов.

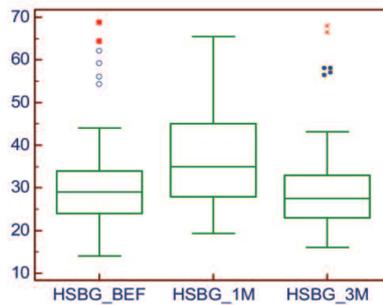


Рис. 6. Динамика уровня ЛГ на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

### ОБСУЖДЕНИЕ

Данное наблюдательное исследование биологически активной добавки «Альфа» продемонстрировало ее клиническую эффективность и безопасность применения у мужчин с клиническими и/или лабораторными проявлениями андрогенного дефицита. Являясь негормональным стимулятором гипофизарно-гипоталамической-

гонадной системы, препарат «Альфа» способствовал увеличению случаев нормализации клинических и лабораторных проявлений андрогенодефицита: восстановление либидо, улучшение эректильной функции, повышение уровня общего тестостерона. Не отмечено развития каких-либо нежелательных побочных эффектов, которые характерны, например, для ЗГТ. Безопасность применения БАД «Альфа» также подтверждена отсутствием нарушений параметров функционирования жизненно важных органов и систем и какими-либо изменениями основных лабораторных показателей (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование биологически активной добавки «Альфа» в составе комплексной терапии пациентов с умеренными и, особенно, начальными проявлениями андрогенодефицита. Требуется дальнейшие плацебо-контролируемые исследования для оценки влияния препарата на качество жизни мужчин с симптомами гипогонадизма.

### ВЫВОДЫ

1. Повышение либидо отметили к концу лечения 36,7% пациентов;
2. К третьему месяцу приема препарата «Альфа» у 74% мужчин отмечается достоверное увеличение уровня общего тестостерона в среднем на 8,4%;
3. Клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечен у 95,4% мужчин, принимавших препарат «Альфа» в течение 90 дней;
4. Качество эрекции по результатам анкетирования улучшилось у 88,5% мужчин, принимавших препарат «Альфа». Сумма баллов по IIEF-5 составила 3,4 балла;
5. Каких-либо нежелательных или побочных эффектов в ходе лечения у пациентов отмечено не было. ■

Таблица 1. Содержание гормонов в сыворотке крови в ходе исследования

Показатель	Визиты	Среднее значение	95%-ный доверительный интервал	Стандартное отклонение
Тестостерон, нмоль/л	Визит 1	13,5	12,3 - 14,6	5,5
	Визит 2	15,9	14,6 - 17,2	5,0
	Визит 3	14,2	13,1 - 15,3	5,2
ГСПГ, нмоль/л	Визит 1	31,5	28,3 - 34,7	12,1
	Визит 2	38,4	32,8 - 44,0	14,4
	Визит 3	30,9	27,7 - 34,0	11,8
ЛГ, мМЕ/мл	Визит 1	4,9	4,6 - 5,1	1,2
	Визит 2	4,6	4,3 - 4,9	1,2
	Визит 3	4,7	4,4 - 4,9	1,2
Пролактин, мЕд/л	Визит 1	155,0	138,9 - 170,9	60,3
	Визит 2	158,7	144,4 - 172,8	53,1
	Визит 3	151,8	136,1 - 167,4	59,0
ФСГ, мМЕ/мл	Визит 1	6,3	5,7 - 6,8	2,1
	Визит 2	6,2	5,7 - 6,6	1,8
	Визит 3	6,3	5,7 - 6,8	2,0

**Ключевые слова:** гипогонадизм, андрогенный дефицит, биологически активная добавка «Альфа», заместительная гормональная терапия.

**Key words:** hypogonadism, androgen deficiency, biologically food supplement «Alpha», hormone replacement therapy.

**Резюме:**

**Введение.** Мужской гипогонадизм бывает первичным (гипергонадотропным) и вторичным (гипогонадотропным). В то время как первый вид вызван тестикулярными причинами, второй относится к гипоталамическим или гипофизарным нарушениям, лежащим в основе нарушения функции яичка с дефицитом андрогенов.

Синдром дефицита тестостерона характеризуется снижением либидо, повышением жировой и снижением мышечной массы тела, потерей концентрации, эректильной дисфункцией (ЭД), депрессией и уменьшенной минеральной плотностью костей, а также недостаточным уровнем сывороточного тестостерона. Подобные симптомы с возрастом испытывают до 80% мужчин.

В свете информации о неблагоприятных эффектах заместительной гормональной терапии становится интересной возможность альтернативы ЗГТ - безопасных и эффективных методов повышения уровня тестостерона для мужчин с возрастным гипогонадизмом. Одной из таких альтернатив может стать биологически активная добавка к пище «Альфа», имеющая в своем составе комбинацию компонентов, одним из эффектов которых является повышение уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в формате наблюдательной программы. Врачи-урологи г. Москвы и г. Воронежа собирали и оценивали информацию о пациентах с вновь диагностированным андрогенным дефицитом, которым назначался препарат «Альфа», который принимались внутрь по 1 капсуле (400 мг) в сутки. Длительность оцениваемого периода составила не менее 3 месяцев. Эффективность препарата определяли по динамике оценки по опросникам AMS и IIEF-5 и по изменению уровня сывороточных гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, пролактин).

**Результаты.** Повышение либидо отметили 36,7% пациентов, достоверное повышение уровня тестостерона на 8,4% наблюдалось у 74% мужчин, клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечался у 95,4% мужчин, принимавших препарат «Альфа» в течение 90 дней.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использовать биологически активную добавку «Альфа» в составе комплексной терапии пациентов с умеренными и, особенно, начальными проявлениями андрогендефицита. Требуется дальнейшие плацебо-контролируемые исследования для оценки влияния препарата на качество жизни мужчин с симптомами гипогонадизма.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****Prospective non-comparative study on the effectiveness and safety of Alpha, a dietary supplement for treating patients with hypogonadism**

E.A. Efremov, M.N. Korshunov, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madyikin, S.S. Krasnyak

**Introduction.** Male hypogonadism is divided into primary (hypergonadotropic) and secondary (hypogonadotropic). While primary hypogonadism is of testicular genesis, the secondary form is accounted by the defects of hypothalamus or hypophysis, which underlie the testicular malfunction accompanied by androgen deficiency.

Testosterone deficiency syndrome is followed by the decrease in libido, gain of fat and loss of muscle mass, lack of concentration, erectile dysfunction, depression, low bone mineral density and insufficient levels of serum testosterone. Such symptoms are encountered by up to 80% of ageing males.

Given that hormone replacement therapy is accompanied by negative side effects, the possibility to create an alternative seems to be an interesting idea. This could be safe and effective methods of elevation of testosterone levels in men with age-related hypogonadism. One of such alternatives could become Alpha, a dietary supplement consisting of a combination of different components, with the effect of testosterone elevation and elimination of the symptoms of androgen deficiency.

**Materials and methods.** The study was conducted in the format of an observational program. Urologists in Moscow and Voronezh collected and evaluated information about patients with newly diagnosed androgen deficiency, who was prescribed the drug "Alpha", which was taken by mouth 1 capsule (400 mg) per day. The duration of the estimated period was not less than 3 months. The effectiveness of the drug was determined by the dynamics of the AMS and IIEF-5 questionnaires and the change in serum hormone levels (total testosterone, GSH, LH, FSH, prolactin).

**Results.** Among the men taking the supplement during 90 days, the increase in libido was reported by 36.7% of patients; significant elevation of testosterone level by 8.5% was observed in 74% of patients; clinical effect of the reduction of androgen deficiency symptoms was observed in 95.4% of patients.

**Conclusions.** According to the results of the study, it is advisable to administer Alpha to patients with moderate and especially early symptoms of androgen deficiency, as a part of a complex therapy. Further placebo-controlled studies on the effect of this drug on the quality of life of men with hypogonadism are required.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ali J, Saad J. *Biochemical effect of Eurycoma Longifolia Jack on the sexual behavior, fertility, sex hormone and glycolysis [Dissertation]*. 1993. University of Malaya.
- Ang HH, Lee KL. Effect of Eurycoma longifolia Jack on orientation activities in middle-aged male rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16(6): 479-483. doi:10.1046/j.1472-8206.2002.00106.x
- Ang HH, Sim MK. Eurycoma longifolia increases sexual motivation in sexually naive male rats. *Arch Pharm Res* 1998;21(6): 779-781.
- Asiah O, Nurhanan MY, Mohd Ilham A. Determination of bioactive peptide (4.3 kDa) as an aphrodisiac marker in six Malaysian plants. *J Trop Forest Sci* 2007;19(1): 61-63. doi:10.2307/43594699
- Bedir E, Abou-Gazar H, Ngwendon JN, Khan IA. Eurycomaoside: a new quassinoid-type glycoside from the roots of Eurycoma longifolia. *Chem Pharm Bull* 2003;51(11): 1301-1303. doi:10.1248/cpb.51.1301
- Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *Clin Infect Dis* 2003;37(SUPPL. 2): S142-S149. doi:10.1086/375878
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. 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(11): 1451-7. doi:10.1093/gerona/60.11.1451
- Chen G, Li S, Dong X, Bai Y, Chen A, Yang S, et al. Investigation of Testosterone, Androstenedione, and Estradiol Metabolism in HepG2 Cells and Primary Culture Pig Hepatocytes and Their Effects on 17βHSD7 Gene Expression. *PLoS ONE*, 2012;7(12). doi:10.1371/journal.pone.0052255
- Coonce MM, Rabideau AC, McGee S, Smith K, Narayan P. Impact of a constitutively active luteinizing hormone receptor on testicular gene expression and postnatal Leydig cell development. *Mol Cell Endocrinol* 2009;298(1-2): 33-41. doi:10.1016/j.mce.2008.10.016
- Feeley RJ, Traish AM. Obesity and Erectile Dysfunction: Is Androgen Deficiency the Common Link? *ScientificWorldJournal* 2009;(9): 676-684. doi:10.1100/tsw.2009.79
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87(2): 589-598. doi:10.1210/jc.87.2.589
- Fernández-Balsells M, Murad M, H. Lane, M., Lampropoulos J, F., Albuquerque, F., Mullan, R. J., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010;95(6): 2560-75. doi:10.1210/jc.2009.2575
- Gagnon, D. R., Zhang, T. J., Brand, E. N., Kannel, W. B. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Study: A 34-year follow-up. *American Heart Journal*, 1994;127(3): 674-682. doi:10.1016/0002-8703(94)90679-3
- Goreja W. *Tongkat Ali: The Tree that Cures a Hundred Diseases*, Vol. 2. 2004; New York, NY, USA: Amazing Herb Press, TNC International Inc. C. 96.
- Hamzah S, Yusof A. The ergogenic effects of Tongkat Ali (Eurycoma longifolia). *Br J Sports Med*, 2003;(37): 465-466.
- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2001;86(2): 724-731. doi:10.1210/jcem.86.2.7219
- Henkel R, Maass G, Schuppe H.C., Jung A, Schubert J, Schill, W. B. Molecular aspects of declining sperm motility in older men. *Fertility and Sterility*, 2005;84(5): 1430-1437. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.05.020
- Jockenhovel, F. *Male Hypogonadism*. 2004; 1-е изд. Bremen: Uni-Med, 2004:18.
- Joseph S., Sugumar M., Kate L., Lee W. *Herbs of Malaysia: An Introduction to the Medicinal, Culinary, Aromatic and Cosmetic Use of Herbs*. 2005; Kuala Lumpur, Malaysia: Federal Publications Sdn Berhad. C. 120
- Kaplan L., Pesce A. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*. (S. Kazmierczak, Ed.) (3-е изд.). St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc. 1996:1179
- Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2005;26(6):833-76. doi:10.1210/er.2004-0013
- Kerishchi P., Nasri S., Amin G., Tabibian M. The effects of Apium graveolens extract on sperm parameters and H-G hormonal axis in mice. Взято из: *Proceedings of the International Congress of Physiology and Pharmacology*. 2011; Hamadan Iran.
- Krauss D.J., Taub H.A., Lantinga L.J., Dunsky M.H., Kelly C.M. Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *The Journal of Urology*, 1991;146(6): 1566-70. Получено из: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942342>
- Leisegang K., Udodong A., Bouic P. J. D., Henkel R.R. Effect of the metabolic syndrome on male reproductive function: A case-controlled pilot study. *Andrologia*, 2014;46(2): 167-176. doi:10.1111/and.12060
- Li W., Pandey A.K., Yin X., Chen J.-J., Stocco D.M., Grammas P., Wang X. Effects of apigenin on steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory gene expression in mouse Leydig cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011;22(3): 212-218. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.01.004
- Low B.S., Choi S.B., Abdul Wahab H., Kumar Das P., Chan K. L. Eurycomanone, the major quassinoid in Eurycoma longifolia root extract increases spermatogenesis by inhibiting the activity of phosphodiesterase and aromatase in steroidogenesis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013;149(1): 201-207. doi:10.1016/j.jep.2013.06.023
- Matsumoto A.M., Sandblom R.E., Schoene R.B., Lee K.A., Giblin E.C., Pierson D.J., Bremner W.J. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clinical Endocrinology*, 1985;22(6): 713-721. doi:10.1111/j.1365-2265.1985.tb00161.x
- Morita H., Kishi E., Takeya K., Itokawa H., Itaka Y. Squalene derivatives from Eurycoma longifolia. *Phytochemistry*, 1993;34(3): 765-771. doi:10.1016/0031-9422(93)85356-V
- Papadopoulos V., Lecanu L., Brown R.C., Han Z., Yao Z.X. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders. *Neuroscience*. 2005;138(3):749-756. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.05.063
- Payne A.H., Hales D.B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*. doi:10.1210/er.2003-0030
- Pihie A. Tongkat Ali, Kacip Fatimah and Pegaga: New Dimensions in Complementary Health Care. In C. Shyun, M. Mohtar, N. Yunos (ed.): *Proceedings of the Seminar on Medicinal Plants* 2002; C. 12.
- Sambandan T.G., Rha C., Kadir A.A., Aminudim N., Saad J.M. Bioactive Fraction of Eurycoma longifolia. *United State Patent*. 2001; получено из: <https://www.google.com/patents/US7132117>
- Sandblom R.E., Matsumoto A.M., Schoene R.B., Lee K.A., Giblin E.C., Bremner W.J., et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *New England Journal of Medicine*, 1983;308(9): 508-510. Получено из: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM19830303080908>
- Schulman C.C., Fusco F., Martin Morales A., Tostain J., Vendeira P., Zitzmann M. Testosterone Deficiency: A Common, Unrecognized Syndrome? *European Urology, Supplements*. 2009;8(9):772-777. doi:10.1016/j.eursup.2009.05.003
- Shiraishi K., Ascoli M. Lutropin/choriogonadotropin stimulate the proliferation of primary cultures of rat Leydig cells through a pathway that involves activation of the extracellularly regulated kinase 1/2 cascade. *Endocrinology*, 2007;148(7): 3214-3225. doi:10.1210/en.2007-0160
- Tambi M. Eurycoma Longifolia Jack: a potent adaptogen in the form of water-soluble extract with the effect of maintaining men's health. *Asian J Androl*, 2006;8(Supplement 1): 49-50.
- Tambi M.I.B.M., Imran M.K., Henkel R.R. Standardised water-soluble extract of Eurycoma longifolia, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia*, 2012;44(Suppl.1): 226-230. doi:10.1111/j.1439-0272.2011.01168.x
- Vibes J., Lasserre, B., Gleye, J., Declume, C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of Crataegus oxyacantha (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1994;50(4): 173-175. doi:10.1016/0952-3278(94)90141-4
- Zhang, Z. B., Yang, Q. T. The testosterone mimetic properties of icariin. *Asian Journal of Andrology*, 2006;8(5): 601-605. doi:10.1111/j.1745-7262.2006.00197.x
- Zhari, I., Ismail, N., Lassa, J. *Malaysian Herbal Monograph. Radix Eurycoma, Eurycoma root*. 1999;Kuala Lumpur: Malaysian Monograph Committee.

# Я = АЛЬФА.

## И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»**

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н. Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

**SHPHARMA**  
source of healing

# Возможные риски при терапии тестостероном

**Е.А. Ефремов, С.С. Красняк**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., зав. отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr. Sc., head of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Красняк С.С. – научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasniak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: krasnyakss@mail.ru

**Т**ипогонадизм (дефицит тестостерона) у взрослых мужчин является клинико-биохимическим синдромом, связанным с низким уровнем тестостерона (Т), что может негативно повлиять на многочисленные функции органов и качество жизни. Клиницист должен различать формы врожденного гипогонадизма, которые требуют пожизненной заместительной терапии (например, синдром Кальмана, синдром Клайнфельтера) от приобретенных (например, анорхизм вследствие травмы или орхэктомии, поражений/образований гипофиза и возрастной гипогонадизм), и обратимые формы гипогонадизма. Потенциально обратимые формы гипогонадизма наиболее часто встречаются совместно с такими нарушениями обмена веществ, как диабет 2 типа, ожирение, воспалительные заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника) или психологическими проблемами, такими, как депрессивное состояние или стресс [1].

Вопрос терапии и диагностики врожденных заболеваний, сопровождающихся андрогенодефицитом широко освещен в литературе, в то время как гипогонадизм вследствие хронических заболеваний часто провоцирует неоправданное назначение заместительной гормо-

нальной терапии, и, в частности, спровоцировано фармацевтическим лобби. Так, например, проблемой, связанной с диагнозом возрастного андрогенодефицита является частый случай несовпадения симптомов (у 20-40% общей популяции) и низкого уровня циркулирующего Т (у 20% мужчин старше 70 лет). Европейское общество по андропauзе и менопаузе (EMAS) недавно определили строгие диагностические критерии для возрастного гипогонадизма, включающие одновременное снижение уровня сывороточного тестостерона (общего Т < 11 нмоль/л и свободного Т < 220 пмоль/л) и трех сексуальных симптомов (эректильная дисфункция, снижение либидо и снижение частоты утренних эреций) По этим критериям, лишь 2% мужчин в возрасте от 40 до 80 лет имеют возрастную гипогонадизм и реально нуждаются в заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона [2].

В частности, ожирение и нарушение общего состояния здоровья, являются более распространенными причинами низких уровней тестостерона, чем хронологический возраст сам по себе. На основании этих данных возрастной гипогонадизм следует рассматривать как редкий синдром и наиболее логичным подходом к лечению является изменение образа жизни, снижение веса и адекватная терапия сопутствующих заболеваний. Заместительная терапия

тестостероном широко используется во всем мире для лечения, как гипогонадизма, так и связанных с ним изолированных симптомов. Тревожным аспектом этой тенденции является то, что это произошло почти без каких-либо серьезных научных доказательств о преимуществах и рисках данной терапии [3]. Агрессивный маркетинг препаратов тестостерона оказался эффективным, особенно в Соединенных Штатах, где объем продаж препаратов Т вырос в два раза в период между 2005 и 2010 годами и продолжает расти, аналогичные тенденции прослеживаются во всем мире [4].

Лечение возрастного гипогонадизма является наиболее спорным вопросом, поскольку, симптомы и признаки часто неспецифичны и стерты, уровни тестостерона часто являются пограничными или низкими, а высокие баллы опросников по симптомам часто не совпадают с биохимической картиной. Кроме того, до сих пор нет общего консенсуса по отношению уровня тестостерона, ниже которого рекомендуется заместительная терапия. Некоторые из исследователей выступают за порог уровня Т, равный 9,7-10,4 нмоль/л; в то время как другие считают, что порог 6,9 нмоль/л был бы более уместным [5-7].

После того, как установлен диагноз гипогонадизма, возможные причины низких уровней тестостерона, такие как ожирение, метабо-

лический синдром и другие хронические заболевания, должны быть диагностированы и, если они присутствуют, необходима адекватная их терапия. Основной терапией для мужчин с избыточной массой тела или ожирением должно стать изменение образа жизни. Консультации для достижения устойчивого снижения веса должны быть основным орудием врача, даже если лечение препаратами тестостерона может вызвать небольшое увеличение общей мышечной массы тела и небольшое уменьшение общего жира в организме. Последние данные показывают, что увеличение или потеря веса имеют четкую обратную корреляцию с циркулирующим уровнем тестостерона [8]. Следовательно, потеря веса повышает уровень тестостерона, и наоборот. Кроме того, есть сообщение о тенденции к увеличению количества пациентов, страдающих ожирением, связанным с приемом тестостерона [9]. Заместительная терапия должна быть предложена пациенту только после беседы о том, что в долгосрочной перспективе полезные и неблагоприятные последствия этого лечения для него неизвестны [10]. Опубликованные результаты испытаний также неоднозначны, в некоторые включены мужчины без симптомов гипогонадизма, для оценки используются различные пороговые значения тестостерона, препараты, а также режимы дозирования [3].

В настоящее время абсолютные противопоказания для терапии тестостероном включают рак предстательной железы (РПЖ) и рак молочной железы [11]. Относительными противопоказаниями являются уровень простатспецифического антигена (ПСА) > 4 нг/мл (или 3 нг/мл у мужчин с повышенным риском развития РПЖ), гематокрит > 50%, выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), вызванные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (выше 19 баллов по международной системе

суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS)), или плохо контролируемой застойной сердечной недостаточности и апноэ сна [3,7].

### **ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Объем предстательной железы (ПЖ) зависит от уровня тестостерона; чем выше его уровень в сыворотке крови, тем больше объем ПЖ и выше распространенность ДГПЖ. Препараты тестостерона увеличивают объем ПЖ, в итоге вызывая умеренное увеличение уровня ПСА у пожилых мужчин [12,13]. В ряде исследований показано, что антиандрогены и орхэктомия уменьшают объем ПЖ у пациентов с ДГПЖ [14,15]. Также указывается, что андрогены влияют на объем ПЖ и развитие РПЖ, однако полученные данные противоречивы [16]. Проведенный С. Guo и соавт. анализ показал, что объем ПЖ увеличился у пациентов, лечившихся тестостероном по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Тем не менее, никаких статистически значимых различий в уровне ПСА и баллах IPSS в группе тестостерона исследователями не выявлено [17]. J.P. Raunaud и соавт. сообщили, что долгосрочные эффекты терапии тестостероном не были связаны со значительными изменениями в концентрации ПСА и скорости прироста ПСА или каких-либо других существенных рисков для ПЖ [18].

Два мета-анализа, проведенные О.М. Calof и соавт., а также S. Bhasin и соавт., показали, что общее количество неблагоприятных событий, связанных с ПЖ (в том числе биопсия ПЖ, РПЖ, уровень ПСА в сыворотке крови больше 4 нг/мл, а также увеличение баллов IPSS) было значительно выше в группе, получающих тестостерон, чем у тех, кто получал плацебо (отношение шансов 1,90; 95% ДИ 1,11-3,24;  $p < 0,05$ ). Тем не менее, никакой разницы в темпах возникновения любого из

этих событий не наблюдалось между двумя группами [19,20].

В то же время, многим исследователям не удалось показать значительное обострение симптомов опорожнения у больных с ДГПЖ при терапии тестостероном, и такое осложнение, как задержка мочи, не учащалось, по сравнению с контрольной группой [21-24]. Несмотря на то, что нет убедительных данных о том, что лечение препаратами тестостерона усугубляет СНМП или способствует острой задержке мочи, выраженные СНМП в связи с ДГПЖ, представляют собой относительное противопоказание для данного вида терапии [25].

### **РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Предстательная железа является андроген-чувствительным органом и поэтому имеет место потенциально повышенный риск прогрессирования клинического РПЖ при андроген-заместительной терапии. Вследствие этого тестостерон-заместительная терапия абсолютно противопоказана при наличии РПЖ. В то время как большинство исследований не свидетельствуют о взаимосвязи между приемом препаратов тестостерона, заболеваемостью РПЖ и его прогрессией, и выводы, содержащиеся в литературе, являются неоднозначными. Предложенная «Теория насыщения» утверждает, что ПЖ наиболее чувствительна к андрогенам при более низких уровнях тестостерона и андрогенные рецепторы при этом являются наиболее восприимчивыми [3,26]. Когда все рецепторы андрогенов связаны лигандом, более высокие уровни тестостерона не будут далее стимулировать клетки ПЖ. Эта теория подтверждается наблюдением когорты мужчин с уровнем тестостерона больше 250 нг/дл. У данной группы мужчин не было изменений в уровне ПСА при применении дополнительного количества тестостерона. В противоположность

этому, у мужчин с базовым уровнем тестостерона менее 250 нг/дл наблюдается повышение уровня ПСА при терапии тестостероном [27].

Хотя в настоящее время нет убедительных доказательств того, что лечение тестостероном будет преобразовывать субклинический РПЖ в клинически обнаруживаемую форму рака, некоторые авторы сообщают об этой корреляции [25,28,29]. При ретроспективном анализе мужчин с гипогонадизмом, перенесших биопсию ПЖ до заместительной терапии тестостероном, не выявлено увеличения риска развития РПЖ при наличии простатической интраэпителиальной неоплазии по сравнению с мужчинами без нее на исходном уровне [30].

До сих пор не существует убедительных доказательств того, что тестостерон играет причинную роль в развитии РПЖ и его распространенности [11,31,32]. Однако следует признать тот факт, что РПЖ становится более распространенным именно в тот период жизни мужчины, когда уровень тестостерона снижается. В недавнем исследовании авторы пришли к выводу, что тестостерон может стимулировать рост и усугубить симптомы у мужчин с местно-распространенным и метастатическим РПЖ [33-35].

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность были также зарегистрированы в качестве нежелательных явлений в связи с заместительной терапией тестостероном. Доброкачественные и злокачественные новообразования печени, внутрипеченочный холестаз также оказались связаны с приемом гормона. Эти нежелательные явления со стороны печени, по всей видимости, связаны с чрескожной или внутримышечными формами терапии. Другие аномалии печени, связанные с тестостероном, включают печеночную пурпуру, гепатоцеллюлярную аденому и карциному [36,37].

## ПОЛИЦИТЕМИЯ

Эритроцитоз (гематокрит больше 50%) является наиболее частым осложнением лечения препаратами тестостерона. Два мета-анализа, выполненные в последние годы, показали значительные негативные в этом отношении эффекты терапии тестостероном по сравнению с плацебо [38]. Также, вследствие стимуляции эритропоэза, существует корреляция между высоким уровнем тестостерона и высоким уровнем гемоглобина. Эритроцитоз чаще дозозависим и развивается у пожилых мужчин при терапии инъекционными формами тестостерона [6]. Повышение уровня гемоглобина особенно опасно у пожилых людей, потому как увеличение вязкости крови может вызвать обострение заболевания сосудов сердца, головного мозга и периферических отделов, особенно при наличии иных хронических заболеваний (например, при хронической обструктивной болезни легких) [39-41].

Количество участников со значением гематокрита больше 50% было значительно выше в группе тестостерона, чем у мужчин, принимавших плацебо. Из 35 принимавших тестостерон мужчин с гематокритом больше 50%, было одно осложнение (кровоизлияние в мозг) и ни один из принимающих плацебо мужчины с гематокритом больше 50% не имел каких-либо осложнений. Лечение тестостероном в 3,67 раза увеличивает шанс повышения гематокрита больше 50%, чем прием плацебо (ОШ = 3,67; 95% ДИ 1,82-7,51) [42].

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Согласно последним рекомендациям, людям с застойной сердечной недостаточностью не рекомендована терапия тестостероном. Примерно 25% мужчин с застойной сердечной недостаточностью имеют субнормальные и низкие уровни Т. Тестостерон-заместительная терапия

снижает симптомы сердечной недостаточности и улучшает толерантность к физической нагрузке. С другой стороны, отмечено, что гормон коррелирует с прогрессированием сердечной недостаточности, но причинно-следственная связь остается предметом дискуссий [43].

Применение тестостерона при ишемической болезни сердца (ИБС), как считается, оказывает стимулирующий атерогенный эффект из-за его негативного воздействия на липидный профиль. Однако, доказано, что нормальные физиологические уровни тестостерона полезны для мужского сердца, а низкие уровни тестостерона связаны с неблагоприятным риском исходов ишемической болезни [44].

В исследовании 106 пожилых мужчин (средний возраст 74 года) с низким уровнем общего тестостерона (от 3,5 до 12,1 нмоль л<sup>-1</sup>), с ограничениями мобильности и высокой распространенностью артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, болезней сердца и гиперлипидемией, получавшими в течение 6 месяцев тестостерон в суточных дозах от 5 г до 15 г, терапия индуцировала увеличение частоты случаев сердечно-сосудистых событий, по сравнению со 103 плацебо-контролируемыми мужчинами (23 против 5 событий,  $p < 0,001$ ) и исследование было прервано [45]. О.М. Calof и соавт. напротив, показали, что частота фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, случаев аортокоронарного шунтирования или трансплантата, сосудистых осложнений и инсультов существенно не отличалась между мужчинами, принимающими тестостерон и мужчинами, принимающими плацебо. Тем не менее, короткая продолжительность и низкое количество зарегистрированных участников исследования ограничивают окончательные выводы [19, 46].

## ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Уменьшение яичек в объеме и снижение количества сперматозоидов вплоть до полного их отсут-

ствия (азооспермии) во время тестостерон-заместительной терапии происходит вследствие подавления секреции гонадотропинов. Более того, сейчас находится в стадии разработки и исследования вариант назначения экзогенного тестостерона в качестве средства мужской контрацепции. Количество сперматозоидов чаще всего возвращается к исходному уровню течение 6 – 18 месяцев после прекращения терапии [47-48].

### **ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ**

Психотические симптомы, чрезмерное либидо и агрессия, в дополнение к физической и психологической зависимости и синдрому отмены, редко отмечается лечащими врачами и исследователями [49-50]

Гинекомастия является доброкачественным осложнением лечения тестостероном. Это связано с ароматизацией тестостерона в эстрадиол в периферической жировой и мышечной ткани. При этом отношение эстрадиола к тестостерону, как правило, остается нормальным [24,45].

Тестостерон-заместительная терапия связана с обострением апноэ во время сна. Тестостерон, по всей видимости, оказывал влияние не на проходимость верхних дыхательных путей, а действовал на центральные механизмы. Развитие признаков и симптомов обструктивного апноэ сна во время терапии тестостероном требует уменьшения дозировки или прекращения терапии [51-53].

Анаболические стероиды, к которым также относится тестостерон, вызывают задержку азота, натрия и воды. Отеки могут ухудшить состояние пациентов с заболеваниями сердца, почек и печени [54].

Есть сообщение о возникновении гиперандрогении у женщин-партнеров принимавших трансдермальные формы тестостерона. Эта форма тестостерона также связана с целым рядом кожных реакций, главным об-

разом, эритемой или зудом, которые также распространены при применении пластырей. Внутримышечные инъекции тестостерона могут вызвать локальную болезненность и гематомы [55-56].

### **МОНИТОРИНГ**

Улучшение симптомов гипогонадизма следует оценивать после нескольких месяцев лечения тестостероном. Если никакого улучшения состояния пациента не наблюдается, лечение должно быть прекращено и другие причины этих симптомов должны быть исследованы. Если лечение является эффективным, пациентам регулярно должны проводиться контроль гематокрита (рекомендованный уровень ниже 52-55%), уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование ПЖ каждые 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Пациенты также должны быть обследованы на наличие отеков, гинекомастии, апноэ сна, СНМП до начала терапии [1, 6-7].

### **НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

В качестве естественного способа для повышения низкого уровня тестостерона предлагаются питательные микронутриенты и диетотерапия, т.к., например, дефицит цинка по данным некоторых исследований связан с гипогонадизмом у мужчин. Одно исследование показало, что добавка цинка в течение 6 месяцев у незначительно цинк-дефицитных пожилых мужчин привела почти к двукратному увеличению уровня тестостерона в сыворотке крови [57]. Тоже исследование показало, что у молодых людей, перенесших диетическое ограничение цинка в течение 20 недель, отмечено значительное снижение уровня тестостерона в сыворотке крови. В работе сделан вывод о том, что цинк может играть важную роль в модуляции уровня тестостерона в сыворотке крови у здоровых мужчин. Недавние исследования также подтвердили отчетливую связь цинка и селена с те-

стостероном, механизм которого до сих пор не известен [58]. Помимо этого на животных и на людях, были исследованы эффекты витамина D на уровень тестостерона [59-61]. Результаты этих исследований подтверждают, что витамин D имеет прямую положительную корреляцию с уровнем общего тестостерона. Витамин С, бор, конъюгированная линолевая кислота, а также магний и другие питательные микроэлементы демонстрируют эту корреляцию и могут играть определенную роль в увеличении уровня тестостерона. Тем не менее, исследований в этой области относительно мало, и для всесторонней оценки требуются дополнительные данные [62].

Растения, имеющие медицинские или терапевтические свойства, используются для поддержания или улучшения состояния здоровья и имеют воздействие на широкий спектр болезней, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания печени, заболевания ПЖ. Использование продуктов из растительного сырья во всем мире переживает экспоненциальный рост, начиная с 1970-х годов. В настоящее время существует целый ряд биологически активных добавок для повышения уровня тестостерона. Эти добавки представлены как моно- так и мульти-ингредиентами, чаще растительного происхождения. Потенциальные выгоды от использования растительных добавок в качестве средства для повышения концентрации специфических гормонов у людей очевидны и их можно считать наиболее подходящей формой для лечения в сравнении с фармацевтическими препаратами. Теоретически, при применении этих БАДов, можно уменьшить большинство побочных эффектов, с которыми пациент сталкивается при применении синтетических препаратов. Кроме того, вместо того, чтобы получать экзогенные источники специфических гормонов, эти растительные препараты могут естественным образом

улучшить способность организма синтезировать гормон [62].

В качестве механизма действия фитоандрогенов было сделано предположение об усилении биосинтеза различных андрогенов пептидами, обнаруживаемыми в растительных препаратах. В исследованиях показано, что некоторые растительные экстракты индуцируют синтез тестостерона и повышение фолликулоstimулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, но уменьшают уровни эстрогена в плазме, косвенно доказывая эстроген – опосредованный эффект обратной связи на секрецию ЛГ и ФСГ в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Следовательно, снижение уровня эстрогена приведет к увеличению секреции гонадотропинов ЛГ и ФСГ и соответственному увеличению тестостерона [63].

Добавки, содержащие апигенин, экстракт эврикомы длиннолистной, горянки крупноцветковой (и его действующего вещества – Икариина), как сообщается, имеет ряд преимуществ для повышения уровня тестостерона.

К примеру, в исследовании эврикомы длиннолистной K.L. Tong и соавт. подтвердили не только повышение уровня тестостерона, но и апоптотическую гибель клеток РПЖ, что в связи с рассмотренными выше рисками гормональной терапии видится крайне перспективным направлением для терапии [64].

D-аспарагиновая кислота (D-Aspartic acid или DAA) – эндогенная аминокислота, которая присутствует в организме всех позвоночных и беспозвоночных, увеличивает уровень тестостерона и улучшает спортивные результаты. Тем не менее, применение DAA у людей изучено только в нескольких исследованиях со смешанными результатами [65-66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике гипогонадизма и выборе наиболее подходящего лечения важно учитывать общее состояние пациента. Избыточный вес или хронические заболевания могут обосновывать низкие уровни тестостерона. В этой ситуа-

ции наиболее логичным видится изменение образа жизни и снижение веса, а также с оптимизация лечения сопутствующих заболеваний перед применением дорогостоящих препаратов тестостерона с возможными рисками и нежелательными явлениями. При рассмотрении вопроса о терапии для увеличения или поддержания уровня тестостерона, а также связанной с этим симптоматикой, тестостерон-специфические растительные добавки могут оказаться эффективной альтернативой фармацевтических препаратов. Если исключены противопоказания и выполнено должное обследование, до начала терапии пациент должен быть проинформирован о возможных долгосрочных рисках. Тестостерон не следует назначать для лечения симптомов, которые могут быть вызваны другими заболеваниями и синдромами – такими, как ожирение, метаболический синдром, депрессия, диабет или другие хронические заболевания – даже если имеется снижение уровня андрогена в связи с данными нозологиями. ■

**Ключевые слова:** тестостерон, заместительная гормональная терапия, гипогонадизм, неблагоприятные реакции.

**Key words:** testosterone, replacement hormonal therapy, hypogonadism, adverse events.

### Резюме:

Гипогонадизм в настоящее время широко известен врачам и для его лечения все чаще назначается заместительная гормональная терапия (ЗГТ) тестостероном врачами общей практики, терапевтами, эндокринологами, урологами. Несмотря на то, что показанием к ЗГТ тестостероном является наличие низкого уровня тестостерона в совокупности с симптомами и признаками гипогонадизма, существуют некоторые разногласия в отношении возможных осложнений применения препаратов тестостерона и оценки преимуществ и рисков, связанных с тестостерон-заместительной терапией у этой категории пациентов. Широкий спектр преимуществ применения этого гормона для мужчин, которые включают в себя улучшение либидо и сексуальной функции, повышение плотности костной ткани, доли мышечной массы в составе тела, улучшение настроения и когнитивной функции и общего качества жизни позитивно воспринимается пациентами и лечащими врачами, однако, вопросы рисков и осложнений данной терапии остаются открытыми. Возможные риски включают, гепатотоксичность, эритроцитоз, апноэ сна и сердечно-сосудистую недостаточность. Целью данного обзора является обсуждение потенциальных рисков терапии мужчин препаратами тестостерона, необходимым мерам предосторожности и связанной тактике наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### Potential risks of testosterone replacement therapy

E.A. Efremov, S.S. Krasnyak

Modern physicians are fairly familiar with hypogonadism. Nowadays general practitioners, therapists, endocrinologists and urologists prescribe testosterone replacement therapy (TRT). Although low testosterone level, in a combination with symptoms and signs of hypogonadism, is an indication for TRT, there are some disagreements with regard to possible complications of testosterone medication and the evaluation of benefits and risks of TRT. Doctors usually have positive attitude to the wide range of benefits of testosterone therapy, which includes libido boost and improvement of sexual function, increase in bone density and muscle mass percentage, improvement of mood, cognitive function and quality of life. However, risks factors and side effects are still urgent problems. Hepatotoxicity, polycythemia, sleep apnea and heart failure are among the possible risk factors. The aim of this review is to discuss potential risks of testosterone therapy of male patients, essential precautions and the tactics of patient monitoring.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18(1):5-15. doi:10.3109/13685538.2015.1004049.
2. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508-16. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
3. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian Journal of Andrology* 2014;16(2):192-202. doi:10.4103/1008-682X.122336.
4. Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992-2010. *Med J Aust* 2012;196:642-5. doi: 10.5694/mja11.11277
5. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101
6. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21:1-8. doi: 10.1038/ijir.2008.41
7. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
8. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, et al. EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445-55. doi: 10.1530/EJE-12-0890
9. 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; 92:3844-53. doi: 10.1210/jc.2007-0620
10. Cunningham GR, Toma SM. Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:38-52. doi: 10.1210/jc.2010-0266
11. Eisenberg ML. Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer Incidence. *The World Journal of Men's Health* 2015;33(3):125-129. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.125.
12. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE. Effect of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:149-152. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02049.x
13. Holmäng S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone-undecanoate treatment on prostatic volume and serum prostate specific antigen in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993;23:99-106.
14. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. CombAT Study Group: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-131. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.
15. Liao CH, Li HY, Chung SD, Chiang HS, Yu HJ. Significant association between serum dihydrotestosterone level and prostate volume among Taiwanese men aged 40-79 years. *Aging Male* 2012; 15:28-33. doi: 10.3109/13685538.2010.550660
16. Hsing AW, Reichardt JK, Stanczyk FZ. Hormones and prostate cancer: Current perspectives and future directions. *Prostate* 2002;52:213-235. doi: 10.1002/pros.10108
17. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp and Therap Med* 2016;11(3):853-863. doi:10.3892/etm.2015.2957.
18. Raynaud JP, Gardette J, Rollet J, Legros JJ. Prostate-specific antigen (PSA) concentrations in hypogonadal men during 6 years of transdermal testosterone treatment. *BJU Int* 2013;111:880-890. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11514.x
19. Calof OM, Singh AB, Lee ML. 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.
20. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. 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. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02676.x
21. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5α-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:375-381. doi: 10.1210/jcem.77.2.7688377
22. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431-439. doi: 1170-229X/00/0012-0431
23. Pechersky AV, Mazurov VI, Semiglazov VF, Karpischenko AI, Mikhailichenko VV, Udintsev AV. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int J Androl* 2002;25:119-125. doi: 10.1046/j.1365-2605.2002.00335.x
24. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:427-448. doi: 10.2147/TCRM.S3025.
25. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507-514. doi: 10.1530/EJE-08-0601
26. Blair IA. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. *Steroids* 2010;75:297-306. doi: 10.1016/j.steroids.2010.01.012.
27. Sun K, Liang GQ, Chen XF, Ping P, Yao WL, et al. Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities. *Asian J Androl* 2012;14:338-40. doi: 10.1038/aja.2011.171.
28. Curran MJ, Bihrlé W, III Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1999;53:423-424. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00348-3.
29. Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol* 1997;157:1845. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64881-X
30. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170 (6pt1):2348-2351. doi: 10.1097/01.ju.0000091104.71869.8e

31. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:375–381. doi: 10.1210/jcem.77.2.7688377
32. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431–439. doi: 1170-229X/00/0012-0431
33. Ferreira U, Leitao VA, Denardi F, Matheus WE, Stopiglia RM, Netto NR. Jr. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:39–41. doi: 10.1038/sj.pcan.4500833
34. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 2008;122(10):2345–2350. doi: 10.1002/ijc.23326
35. Fowler JE, Jr, Whitmore WF, Jr Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982;49:1373–1377. doi: 10.1016/j.urology.2010.09.058
36. Gurakar A, Caraceni P, Fagioli S, Van Thiel DH. Androgenic/anabolic steroid-induced intrahepatic cholestasis: a review with four additional case reports. *J Okla State Med Assoc* 1994;87:399–404. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00735.x
37. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992;12:73–79. doi: 10.1111/j.1600-0676.1992.tb00560.x
38. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x
39. The Endocrine Society Clinical bulletins in andropause: benefits and risks of treating hypogonadism in the aging male. *Endocr Rep* 2002;2:1–6.
40. Kim YC. Testosterone supplementation in the aging male. *Int J Impot Res* 1999;11:343–352.
41. Viillard JF, Marit G, Mercie P, Leng B, Reiffers J, Pellegrin JL. Polycythaemia as a complication of transdermal testosterone therapy. *Br J Haematol* 2000;110:237–238. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02072-3.x
42. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. 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(11):1451–1457.
43. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone in chronic heart failure. *Front Horm Res* 2009;37:183–96. doi: 10.1159/000176053
44. Morris PD, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012;14:428–35. doi: 10.1038/aja.2012.21
45. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109–22. doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
46. Corona G G, Rastrelli G, Maseroli E, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Risk: A Review. *World J Mens Health* 2015;33(3):130–142. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.130
47. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996;334:707–714. doi: 10.1056/NEJM199603143341107
48. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821.
49. Uzych L. Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: a review. *Can J Psychiatry* 1992;37:23–28.
50. Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone levels and anabolic-androgenic steroids among males: a review. *Sports Med* 1990;10:303–337
51. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3394–3398. doi: 10.1210/jcem.87.7.8663
52. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618–623.
53. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:713–721.
54. Tangredi JF, Buxton LL. Hypertension as a complication of topical testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1205–1207. doi: 10.1345/aph.1A020
55. Von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23:419–425. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02249.x
56. De Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod* 2009;24(2):425–428. doi: 10.1093/humrep/den372.
57. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996 May;12(5):344–8.
58. Oluboyo AO, Adijeh RU, Onyenekwe CC, Oluboyo BO, Mbaeri TC, et al. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2012 Dec;41 Suppl:51–4.
59. Zanatta L, Zamoner A, Gonçalves R, Zanatta AP, Bouraïma-Lelong H. Effect of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D 3 in plasma membrane targets in immature rat testis: Ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Arch Biochem Biophys* 515: 46–53 doi: 10.1016/j.abb.2011.09.001
60. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 106–112. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04332.x
61. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 243–248. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03777.x.
62. Gunnels TA, Bloomer RJ. Increasing Circulating Testosterone: Impact of Herbal Dietary Supplements. *J Plant Biochem Physiol* 2:130. doi: 10.4172/2329-9029.1000130.
63. George A. and Henkel R. Phytoandrogenic properties of *Eurycoma longifolia* as natural alternative to testosterone replacement therapy. *Andrologia* 46: 708–721. doi: 10.1111/and.12214
64. Tong KL, Chan KL, AbuBakar S, Low BS, Ma HQ, Wong PF. The In Vitro and In Vivo Anti-Cancer Activities of a Standardized Quassinoids Composition from *Eurycoma longifolia* on LNCaP Human Prostate Cancer Cells. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0121752. doi:10.1371/journal.pone.0121752.
65. Topo E, Soricelli A, D'Aniello A, Ronsini S, D'Aniello G. The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 Oct 27;7:120. doi: 10.1186/1477-7827-7-120..
66. Willoughby DS, Leutholtz B. D-aspartic acid supplementation combined with 28 days of heavy resistance training has no effect on body composition, muscle strength, and serum hormones associated with the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in resistance-trained men. *Nutr Res* 2013 Oct; 33(10):803–10. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.010.



ТЫ = Альфа?