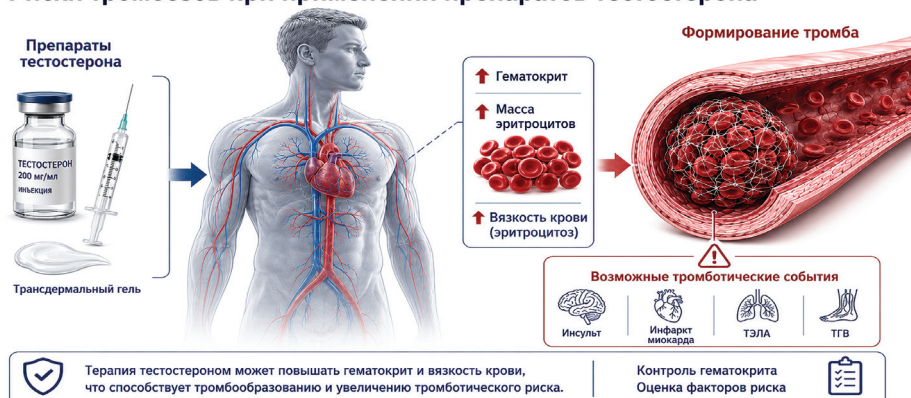


Риски тромбозов при применении препаратов тестостерона

Вопрос тромботических рисков на фоне терапии тестостероном (ТТ) является одним из наиболее дискуссионных в современной урологии/андрологии.

Риски тромбозов при применении препаратов тестостерона



Представляем анализ данных о тромботических рисках на фоне терапии тестостероном на основе доступных источников.

1. Патофизиологические механизмы тромбогенности

ТТ может способствовать тромбообразованию через несколько механизмов:

Механизм	Описание
Полицитемия/эритроцитоз	Тестостерон стимулирует эритропоэз: конверсия в эстрадиол → стимуляция костного мозга; усиление синтеза эритропоэтина в почках; снижение гепсидина → ↑ утилизации железа
Активация тромбоцитов	↑ плотности тромбоксановых A ₂ -рецепторов на тромбоцитах → ↑ агрегации
Влияние на фибринолиз	Подавление тканевого активатора плазминогена (tPA) при некоторых формах введения
Гиперкоагуляция при супрафизиологических уровнях	↑ DHT → риск задержки жидкости, тромбозов, гипертензии

Ключевым фактором является **вторичная полицитемия**: повышение гематокрита (НСТ) >54% ассоциировано с увеличением вязкости крови и риском тромбоэмболических событий. Повышение НСТ может наблюдаться уже через 1 месяц после начала терапии.

2. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ)

Данные по риску ВТЭ (ТГВ/ТЭЛА) противоречивы:

Исследование / Тип данных	Результат
Метаанализ РКИ (Ayele et al., 2021)	Не выявил статистически значимого увеличения риска ВТЭ
Ретроспективное когортное исследование (Sharma et al.)	Не выявлено значимой разницы в частоте ТГВ/ТЭЛА между получавшими и не получавшими ТТ
Исследование TRAVERSE (2023)	Повышенный риск тромбоэмболических событий у мужчин с гипогонадизмом и высоким СС-риском; частота MACE не отличалась от плацебо
Ретроспективное исследование Walker et al., 2020	Ассоциация ТТ с риском ВТЭ у мужчин с гипогонадизмом
FDA (2014)	Официальное предупреждение о риске венозных тромбов на фоне ТТ
Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)	Не нашло убедительных доказательств повышенного риска

Вывод: Риск ВТЭ при ТТ, вероятно, опосредован полицитемией, однако мета-анализы в целом демонстрируют **нейтральный или незначительно повышенный** профиль риска. Связь гематокрита с ВТЭ в исследовании TRAVERSE не подтвердилась (HR 0.94; 95% CI 0.84–1.05). ■

3. Артериальные тромботические события (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events – ИМ, инсульт, ССС)

Исследование	Результат
TRAVERSE (2023)	Частота MACE – без различий с плацебо (HR 0.97; 95% CI 0.92–1.02)
Finkle et al. (2014)	Повышение риска нефатального ИМ в течение 90 дней после выписки рецепта
Vigen et al. (2013)	Повышение риска ИМ, инсульта и смертности у ветеранов США (критикуется за методологию)
Базариа et al. (2010) – TOM trial	↑ ЧСС событий в группе ТТ у пожилых (23 vs 5); исследование остановлено
Шарма et al. (2015)	Снижение риска ИМ и смертности у 83 010 гипогонадных мужчин
Европейские когорты (Ohlsson, Holmegard)	Обратная связь уровня тестостерона с риском ССЗ и ишемического инсульта

Вывод: TRAVERSE – крупнейшее РКИ по СС-безопасности ТТ – **не показало увеличения MACE** у мужчин с гипогонадизмом и высоким СС-риском. Однако FDA продолжает настаивать на предупреждении о возможном повышении риска ИМ/инсульта.

4. Особые группы риска

Группа	Риск	Рекомендация
Пациенты с тромбофилией (Фактор V Лейдена, PAI-1 4G/4G, волчаночный антикоагулянт)	Высокий риск ВТЭ и остеонекроза	Скрининг тромбофилии до начала ТТ; при выявлении – взвесить риск/пользу
Синдром Клайнфельтера	Повышенный фоновый риск ВТЭ (кумулятивная частота 8.6% к 50 годам, 20.8% к 70 годам)	Осторожное применение, контроль гематокрита, целевой уровень тестостерона в нижней половине нормы ■

Группа	Риск	Рекомендация
Трансплантация почки	Риск посттрансплантационного эритроцитоза, усугубление гипертензии	Тщательный мониторинг НСТ, отмена ТТ необязательна; учитывать риск дисфории
Трансгендерные мужчины	Эритроцитоз в 11% (НСТ>0.50); ↑ риск ВТЭ; курение, ожирение – дополнительные факторы	Мониторинг НСТ каждые 3–6 мес; при НСТ>0,50 – снижение дозы или смена формы
Пожилые (>65 лет) с ССЗ	Риск ↑ при наличии ИБС, СН; данные противоречивы	Осторожность; предпочтение трансдермальным формам
Прием БАД «усилителей тестостерона» (пажитник, фенугрек)	Описаны случаи ТЭЛА; механизм – ингибирование ароматазы/5α-редуктазы + потенциальная тромбогенность	Предупреждать пациентов о недоказанной эффективности и рисках

5. Влияние пути введения и лекарственной формы

Форма	Риск эритроцитоза / тромбоза	Примечания
Короткодействующие инъекции (энантат)	Наивысший риск полицитемии (↑ до 6.4% НСТ)	Пиковые уровни тестостерона → супрафизиологические концентрации
Тестостерона ундеканат длительного действия	↑ НСТ менее выражен, но в T4DM до 20% пациентов имели НСТ>54%	Более стабильные уровни, но все же риск
Трансдермальный гель (1.62%)	Умеренный риск; в TRAVERSE – минимальные изменения НСТ	Предпочтительный вариант при СС-риске
Пероральный тестостерона ундеканат	Повышение НСТ <4.3% (мета-анализ); риски тромбоза могут быть снижены	Мониторинг и селекция пациентов
Пеллеты/импланты	Описаны случаи ВТЭ при супрафизиологических уровнях	Высокая вариабельность; риск при наличии дополнительных тромбофилических факторов

6. Мониторинг и профилактика

Параметр	Рекомендуемая частота	Целевое значение / Порог	Действие
Гематокрит	Исходно, через 3–6 мес, затем ежегодно	НСТ <54%	При НСТ >54%: временная отмена ТТ до нормализации; коррекция дозы
Гемоглобин	Совместно с НСТ	–	–
АД	Каждые 3–6 мес	<140/90 мм рт. ст.	ТТ может ↑ АД; при необходимости – АГТ
Тромбофилический скрининг	До начала ТТ при наличии семейного/личного анамнеза ВТЭ	–	При выявлении – проконсультировать гематолога; взвесить риск

7. Практические рекомендации

- 1. Оценка риска перед началом ТТ:** сбор анамнеза ВТЭ, тромбофилии, курение, ожирение, возраст, сопутствующие ССЗ. При наличии ≥ 2 факторов – рассмотреть скрининг тромбофилии.
- 2. Целевой уровень тестостерона:** стремиться к нижней трети референсного диапазона (10–15 нмоль/л) у пациентов с высоким тромботическим риском.
- 3. Выбор формы:** при наличии факторов риска предпочтительны трансдермальный гель или пероральный ТУ (меньший риск пиковых концентраций).
- 4. Мониторинг:** НСТ – ключевой суррогатный маркер. При НСТ >54% – обязательно приостановить ТТ до нормализации.
- 5. Антикоагуляция:** у пациентов с ВТЭ в анамнезе, получающих антикоагулянты, ТТ может продолжаться, но требуется более частый мониторинг. Описаны случаи рецидивов ВТЭ на фоне продолжения ТТ.



6. Пациенты с сахарным диабетом: ТТ ассоциирована со снижением риска ОПП, ХБП, ИМ, инсульта и смертности, но требует осторожности при наличии СС-заболеваний.

8. Выводы

- **Основной механизм тромбогенности** – полицитемия. Мониторинг НСТ обязателен.

- **Риск ВТЭ** остается неоднозначным: мета-анализы не показывают статистически значимого повышения, но FDA выпустило предупреждение. Вероятно, риск реализуется у пациентов с фоновой тромбофилией.

- **Риск артериальных событий:** TRAVERSE (2023) – наиболее убедительное РКИ – не подтвердил увеличения MACE. Однако у пожилых мужчин с ССЗ данные менее определены.

- ТТ может рассматриваться как относительно безопасная терапия при условии тщательного мониторинга гематокрита, оценки тромбофилических факторов риска и выбора подходящей лекарственной формы. ■

Шадеркина В.А., уролог, CEO Uroweb.ru

Литература

1. Susan R Davis, Rodney Baber, Nicholas Panay, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(10):4660-4666. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01603>
2. Geoffrey Hackett. Type 2 Diabetes and Testosterone Therapy. *The World Journal of Men's Health*. 2019;37(1):31. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180027>
3. Miner M, Wang C, Kaminetsky J. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate in males with hypogonadism. *Andrology*. 2025. <https://doi.org/10.1111/andr.13747>
4. Katz-Greenberg G, Shah S. Sex and Gender Differences in Kidney Transplantation. *Seminars in nephrology*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2022.04.011>
5. NDM Jasenth Kankanamage, J Gome. Successful thrombolysis of normotensive pulmonary embolism with life-threatening hypoxia in a young man with Klinefelter syndrome. *BMJ case reports*. 2021;14(2):e240118. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240118>
6. Abi Dargham S, Fakhri O, Hachem S, et al. Renal artery thrombosis in Behçet's disease: Case report and literature review. *Medicine*. 2023. <https://doi.org/10.1093/med.2023.12345>

7. (VTE). In particular, while there is no clear evidence of increased. *Asian Journal of Andrology*. 2024.
8. Gloria Aranda, Irene Halperin, Esther Gomez-Gil, et al. Cardiovascular Risk Associated With Gender Affirming Hormone Therapy in Transgender Population. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718200>
9. Transgender S, Nonbinary, Diverse G. Pediatric Transplantation COMPREHENSIVE REVIEW. *Pediatric Transplantation*. 2024;29(1). <https://doi.org/10.1111/petr.14864>
10. Milou Cecilia Madsen, Dennis van Dijk, Chantal Maria Wiepjes, et al. Erythrocytosis in a Large Cohort of Trans Men Using Testosterone: A Long-Term Follow-Up Study on Prevalence, Determinants, and Exposure Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(6):1710-1717. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab089>
11. Steven M Nguyen, Nway Ko Ko, Asad S Sattar, et al. Pulmonary Embolism Secondary to Testosterone-Enhancing Herbal Supplement Use. *Cureus*. 2017;9(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.1545>
12. Erika Dutra, Julie Lee, Tina Torbati, et al. Cardiovascular implications of gender-affirming hormone treatment in the transgender population. *Maturitas*. 2019;129:45-49. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.010>
13. Isidori AM, Aversa A, Calogero A. 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). *Journal of endocrinological investigation*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01859-7>
14. Monica Zanconato Campitruz, Luis T. Ortiz-Figueroa, Edgardo Santiago. Portomesenteric venous thrombosis in a postmenopausal female with testosterone implant: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021;15(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02805-6>
15. Prasanth Surampudi, Ronald S Swerdloff, Christina Wang. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(9):1247-1264. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.913022>
16. YC Lu, CY Huang, HM Yeh, et al. Associations between Peripheral Thromboembolic Vascular Disease and Androgen Deprivation Therapy in Asian Prostate Cancer Patients. *Scientific Reports*. 2019;9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50522-4>
17. JC Hu, SB Williams, AJ O'Malley, et al. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *European urology*. 2012;61(6):1119-1128. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.045>
18. C Vabre, K Johnson, F Montastruc, et al. Testosterone treatment and the risk of osteonecrosis: a pharmacovigilance analysis in Vigibase. *European journal of clinical pharmacology*. 2023;79(3):383-388. <https://doi.org/10.1186/s12878-017-0076-x>
19. RS Swerdloff, RE Dudley, ST Page, et al. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocrine Reviews*. 2017;38(3):220-254. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1067>
20. J Ory, TFN Lima, M Towe, et al. Understanding the Complex Relationship Between Androgens and SARS-CoV2. *Urology*. 2020;144:1-3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.048>
21. CA Koch, V Tangpricha. Gender dysphoria and transgender medicine in the year 2018. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2018;19(3):193-195. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9471-2> PMID: 30382492
22. Hazem Alakhras, Brent R Yelton, Hamza Beano. First-Time Submassive Pulmonary Embolism Likely Caused by Testosterone-Enhancing Supplement. *Cureus*. 2022;14(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.25103>
23. A Traish. Testosterone therapy in men with testosterone deficiency: Are we beyond the point of no return?. *Investigative and Clinical Urology*. 2016;57(6):384-400. <https://doi.org/10.4111/icu.2016.57.6.384>
24. Teoh JY, Chan SY, Chiu PK, et al. Risk of cardiovascular thrombotic events after surgical castration versus gonadotropin-releasing hormone agonists in Chinese men with prostate cancer. *Asian journal of andrology*. 2015;17(3):493-6. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.143313>

25. Renata Arrington-Sanders, Nathan T. Connell, Devin Coon, et al. Assessing and Addressing the Risk of Venous Thromboembolism Across the Spectrum of Gender Affirming Care: A Review. *Endocrine Practice*. 2023;29(4):272-278. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.008>
26. P Bearely, R Oates. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Research*. 2019;8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16747.1>
27. Geoffrey Ian Hackett. Long Term Cardiovascular Safety of Testosterone Therapy: A Review of the TRAVERSE Study. *The World Journal of Men's Health*. 2025;43(2):282. <https://doi.org/10.5534/wjmh.240081>
28. David J. Handelsman. The Illusory Case for Treatment of an Invented Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.682620>
29. Luis Etienne Tollinche, Chasity Burrows Walters, Asa Radix, et al. The Perioperative Care of the Transgender Patient. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(2):359-366. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003371>
30. Camila Toffoli Ribeiro, Ísis Gois, Mariana da Rosa Borges, et al. Assessment of parenteral estradiol and dihydroxyprogesterone use among other feminizing regimens for transgender women: insights on satisfaction with breast development from community-based healthcare services. *Annals of Medicine*. 2024;56(1). <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2406458>
31. Tanawin Poopuangpairoj, Kun Sirisopana, Chinnakhet Ketsuwan, et al. Impact of Testosterone Therapy on Major Cardiovascular Risk in Erectile Dysfunction Patients with Testosterone Deficiency. *Research and Reports in Urology*. 2024;Volume 16:195-203. <https://doi.org/10.2147/RRU.S476804>
32. Abraham Morgentaler. Testosterone deficiency and cardiovascular mortality. *Asian Journal of Andrology*. 2015;17(1):26. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.143248>
33. Campus AM, Aurora, Colora, et al. *Physiological Reports*. 2022;10:e15490. . *Physiological Reports*. 2022;10(22). <https://doi.org/10.14814/phy2.15490>
34. Amanda S. Mangolim, Leonardo A. R. Brito, Vania S. Nunes-Nogueira. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018;97(17):e0482. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010482>
35. De-Xin Dong, Zhi-Gang Ji. Current Progress and Controversies in Prostate Cancer Management. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(24):2991-2995. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.220317>
36. Yeran Bao, Kirsten L. Johansen. Diagnosis and Treatment of Low Testosterone among Patients with End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*. 2014;28(3):259-265. <https://doi.org/10.1111/sdi.12318> PMID: 25376701
37. Biagio Barone, Luigi Napolitano, Marco Abate, et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3535. <https://doi.org/10.3390/ijms23073535>
38. Faruk Kucukdurmaz, Gurkan Acar, Sefa Resim. Deterioration of Chronotropic Responses and Heart Rate Recovery Indices in Men With Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine*. 2017;6(1):8-14. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.10.002>
39. Vaduva P, Halimi J, Dosda A, et al. Testosterone therapy is associated with reduced risk of acute kidney injury, kidney failure with renal replacement therapy, and cardiovascular events in men with diabetes and hypogonadism. *Cardiovascular Diabetology*. 2025;24(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02930-2>