

Substituční terapie testosteronem a kardiovaskulární riziko

MUDr. Aleš Horák

ANDROPHARM medical s.r.o., Urologicko-andrologická ambulance, Ostrava

V průběhu posledních let stoupá počet dospělých hypogonadických mužů se substituční terapií testosteronem (TRT). Neustále je hodnocen přínos této terapie i možná rizika včetně kardiovaskulárních onemocnění (CVD). Podle současných poznatků není zvýšené CVD riziko u TRT.

Klíčová slova: hypogonadický muž, substituce testosteronem, kardiovaskulární onemocnění.

Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk

During the last years increase number of hypogonadal men with testosterone replacement therapy (TRT). Continually is assessed benefit this therapy with possible risk including cardiovascular diseases (CVD). In conformity with actually findings is not increase CVD risk by TRT.

Key words: hypogonadal men, testosterone replacement therapy, cardiovascular diseases.

V posledních letech stoupá počet dospělých mužů s projevy pozdně nastupujícího hypogonadismu (LOH), kteří užívají substituční terapii testosteronem (TRT). V souvislosti s tímto trendem se objevily i kritické ohlasy ze strany odborné veřejnosti, které byly následně použity v širokých médiích včetně bulvárního tisku. Takto vzniklá situace vedla k další analýze přínosů a možných rizik TRT, zejména v oblasti kardiovaskulárních onemocnění (CVD).

Při analýze možných rizik TRT v souvislosti se zvýšeným výskytem CVD komplikací jako jsou infarkt myokardu (IM), mozková mrtvice (CMP) a zhoršení chronického srdečního selhání, je třeba si nejprve uvědomit patofyziologický efekt testosteronu na kardiovaskulární systém.

V příčinné souvislosti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění je tzv. metabolický syndrom (MS). Jedná se o současný výskyt několika nezávislých patogenetických faktorů. Mezi tyto faktory patří viscerální obezita, hyperlipidémie, hypertenze, hyperglykémie. Nízké hladiny testosteronu jsou spojeny se zvýšeným výskytem většiny těchto faktorů a následně také s vyšším rizi-

kem mortality (1, 2) (tabulka 1). Vznik abdominální viscerální tukové tkáně je důsledkem celé řady příčin (příjem a složení stravy, pohybová aktivita, endokrinně-metabolické faktory, hladina testosteronu, atd.). Samotná tuková tkáň také působí jako endokrinně-metabolicky aktivní orgán vylučující celou řadu vaskulárně a endokrinně aktivních mediátorů. Tyto mediátory ve svém důsledku vedou ke snížení produkce testosteronu, čímž se uzavírá „začarovaný kruh“ vedoucí k negativnímu dopadu na kardiovaskulární systém a tím na mortalitu paci-

enta (1), (obrázek 1). Proto při hodnocení kardiovaskulárních rizik má větší význam hodnota obvodu v pase než Body Mass Index (2, 3, 4). Souvislost mezi nízkými hladinami testosteronu, metabolickým syndromem, onemocněním kardiovaskulárního systému a zvýšenou mortalitou je podložena celou řadou klinických studií (3, 5), (graf 3) a (tabulka 1). Dokonce velká metaanalýza provedená Coronou, zahrnující cca 7,5 tisíce mužů, prokazuje i protektivní efekt na CVD u pacientů s TRT, stejně tak retrospektivní studie publikovaná Sharmou s cca 81 tisíci

Tab. 1. Výsledky recentních studií – mortalita na CVD versus hladiny testosteronu (podle 11)

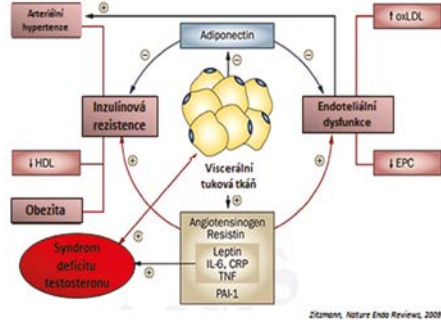
Autor	HR (95% CI)	Typ	Muži-počet	Follow-up, roky	Mortalita
Shores, 2006	1,88 (1,34–2,63)	Retrospektivní	858	8	Všechny příčiny
Laughlin, 2008	1,38 (1,02–1,85)	Prospektivní	794	20	CVD
Khaw, 2007	2,29 (1,60–3,26)	Prospektivní	2 314 z 11 206	10	Všechny příčiny a CVD
Haring, 2010	2,32 (1,38–3,89)	Prospektivní	1 954	7,2	Všechny příčiny
Malkin, 2010	2,27 (1,45–3,60)	Prospektivní	930	6,9	Všechny příčiny u mužů s CVD
Tivesten, 2009	1,69 (1,29–2,12)	Prospektivní	3 014	4,5	Všechny příčiny
Menke, 2010	1,43 (1,09–1,87)	Prospektivní	1 114	9	Všechny příčiny
Vikan, 2009	1,24 (1,01–1,54)	Prospektivní	1 568	11,2	Všechny příčiny
Corona, 2010	7,1 (1,80–28,6)	Prospektivní	1 688	4,3	CVD



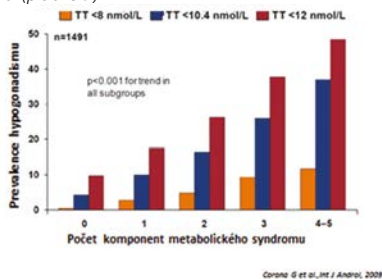
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Aleš Horák, andropharm@seznam.cz
ANDROPHARM medical s.r.o., Urologicko-andrologická ambulance
Opavská 6192, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Urol. praxi, 2016; 17(1): 23–26
Článek přijat redakci: 23. 11. 2015
Článek přijat k publikaci: 18. 12. 2015

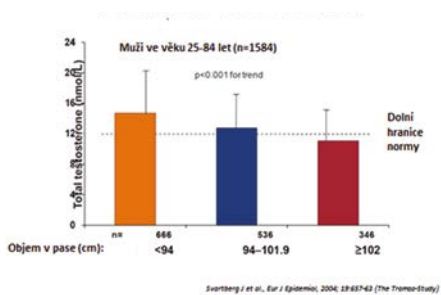
Obr. 1. Patofyziologické působení viscerální tukové tkáně (podle 1)



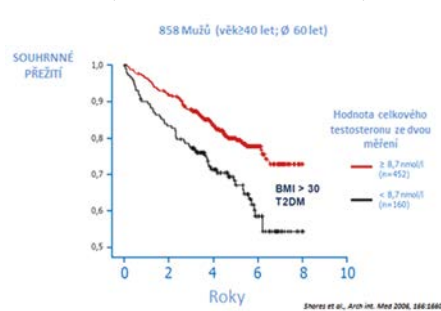
Graf 1. Hladiny celkového testosteronu klesají s větším počtem komponent metabolického syndromu (podle 9)



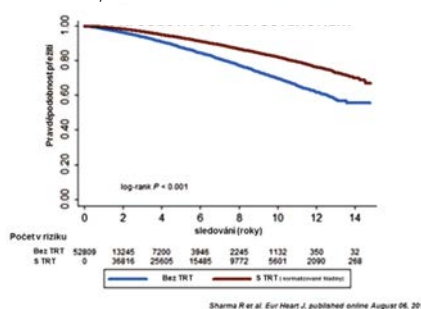
Graf 2. Hladiny testosteronu klesají s velikostí obvodu v pase (podle 4)



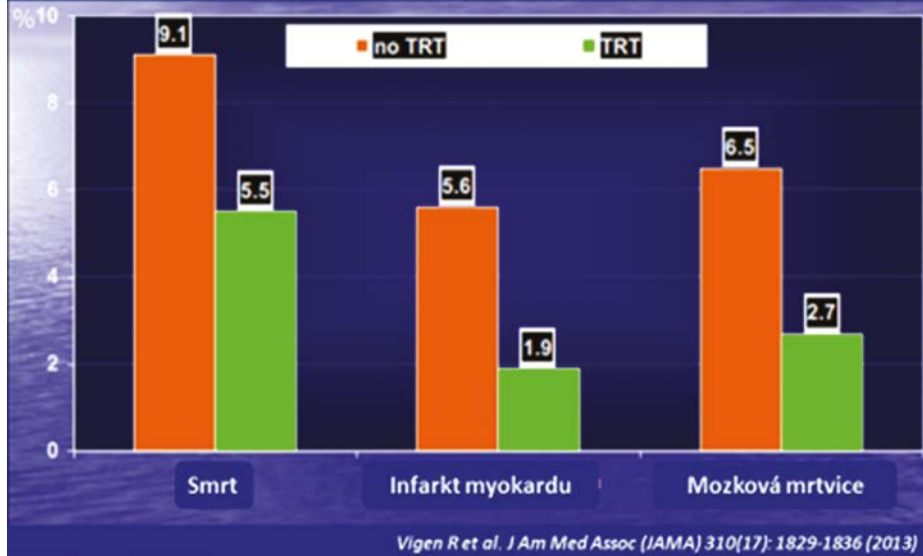
Graf 3. Nízký testosteron a riziko mortality (podle 5)



Graf 4. Pravděpodobnost přežití při substituci testosteronem (podle 10)



Graf 5. Hrubá data z národní kohortní studie hypogonadických mužů (TT<10,4 nmol/l), kteří podstoupili koronární angiografii v systému péče o veterány: výskyt příhod (podle 14)



Graf 6. Výskyt všech příhod po statistické modelaci (stabilizovaná inverzní pravděpodobnost závažnosti léčby (podle 14)



veterány s nízkými hladinami testosteronu (9, 10, 11) (tabulka 1, 2).

Jak bylo již na začátku uvedeno, v průběhu posledních dvou let byly publikovány práce, které naopak upozorňují na zvýšené riziko závažných nežádoucích CVD příhod v souvislosti s TRT. To samozřejmě vedlo ke zvýšené pozornosti až alarmu u zahraničních i domácích dozorců institucí (U.S. Food and Drug Administration - FDA, European Medicines Agency-EMA, Státní ústav pro kontrolu léčiv - SÚKL), odborných společností zabývajících se problematikou TRT a samozřejmě především bulvárních médií. Rovněž pro celou řadu advokátů „hájících“ zájmy pacientů je toto zajímavé téma.

Z tohoto důvodu byly nejvýznamnější studie upozorňující na zvýšené riziko CVD u TRT podrobeny důkladné analýze.

Práce publikovaná autorem Basariou a kol. v New England Journal of Medicine v roce 2010 pod názvem „Nežádoucí příhody v souvislosti s podáváním testosteronu“ zveřejnila výsledky studie TOM. Do studie bylo zařazeno 209 mužů

starších 65 let (Ø 74 let) s relativně vysokým výskytem různých komorbidit. Pacienti dostávali testosteron ve formě gelu (TESTIM®) od 10 g do 15 g denně po dobu 6 měsíců. Vzhledem ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků ve srovnání s placebem byla studie předčasně ukončena (12).

Při analýze této studie se došlo k těmto závěrům. Do studie byli zařazeni primárně muži s preexistujícím výskytem CVD. Testosteron byl podáván v rozporu s SPC přípravku ve smyslu nadměrných denních dávek. Místo doporučených počátečních 5 g gelu bylo podáváno rovnou 10 g, v některých případech až 15 g. Design studie byl v rozporu s guidelines a doporučeními odborných společností pro terapii hypogonadizmu testosteronem a následnou dispenzarizací těchto pacientů. Studie nepodává jednoznačný důkaz, že vzniklé kardiovaskulární příhody lze označit jako nežádoucí v příčinné souvislosti s podáváním testosteronu, navíc zde chybí jednoznačný závěr. Pokud se nějaké nežádoucí příhody vyskytly, pak byly pozorovány většinou u pacientů s vysokými hladinami testosteronu (15, 16, 17, 18).

Tab. 2. Studie – testosteron a objem viscerálního tuku (podle 11)

Autor	Způsob aplikace	Doba léčby (měsíce)	Objem svalové hmoty	Objem tukové tkáně
Marin a kol., 1993	Gel	9	↑	↓
Snyder a kol., 1999	Náplast	36	↑	↓
Kenny a kol., 2001	Náplast	12	↑	↓
Crawford a kol., 2003	Injekce směsi esterů-T	12	↑	↓
Ferrando a kol., 2003	Injekce T-enanthát	6	↑	↓
Steidle a kol., 2003	Gel	3	↑	↓
Vittert a kol., 2003	Perorální T-undekanoát	12	↑	↓
Cassaburi a kol., 2004	Injekce T-enanthát	3	↑	↓
Page a kol., 2005	Injekce T-enanthát	36	↑	↓
Kapoor a kol., 2007	Injekce směsi esterů-T	3	↑	↓
Bhasin a kol., 2005	Injekce T-enanthát	5	↑	↓
Kapoor a kol., 2007	Injekce směsi esterů-T	3	↑	↓
Bhasin a kol., 2007	Gel	6	↑	↓
Svartberg a kol., 2008	Injekce T-undekanoát	12	↑	↓
Allan a kol., 2008	Náplast	12	↑	↓
Srinivas-Shankar a kol., 2010	Gel	6	↑	↓
Aversa kol., 2010	Injekce T-undekanoát	12	↑	↓
Aversa kol., 2010	Injekce T-undekanoát	24	↑	↓
Behre a kol., 2012	Gel	6	↑	↓
Finkelstein a kol., 2013	Gel	4	↑	↓
Francomano a kol., 2014	Injekce T-undekanoát	60	↑	↓
Bouloux a kol., 2013	Perorální T-undekanoát	12	↑	↓
Pexman-Fieth a kol., 2014	Gel	6	↑	↓
Juang a kol., 2014	Gel	3	↑	↓
Rodríguez-Tolra a kol., 2013	Gel/ Injekce T-undekanoát	24	↑	↓
Frederiksen a kol., 2012	Gel	6	↑	↓
Emmelot-Vonk a kol., 2008	Perorální T-undekanoát	6	↑	↓
Borst a kol., 2014	Injekce T-enanthát	12	↑	↓

Tab. 3. Kontraindikace léčby testosteronem (EAU Guidelines 2015) (podle 19)

Karcinom prostaty
Karcinom prsu u muže
Závažná spánková apnoe
Mužská neplodnost-aktivní snaha o dítě
Hematokrit > 0,54 %
Závažné symptomy dolních močových cest zapříčiněných BHP
Závažné kardiální onemocnění/ New York Heart Association IV. stupně

Tab. 4. Závěry (EAU Guidelines 2015) (podle 19)

Nejsou žádné důkazy o vztahu mezi TRT a obstrukční spánkovou apnoe	3
Nejsou reálné důkazy, že TRT, pokud je dosaženo fyziologických hodnot, vede k nárůstu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod	1a
TRT zlepšuje významné ovlivnitelné kardiovaskulární rizikové faktory	1b
TRT u mužů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, předchozím venózním tromboembolizmem zejména spojeným s trombofilii nebo chronickým srdečním selháním, by měla být použita s opatrností.	4

Tab. 5. Doporučení (EAU Guidelines 2015) (podle 19)

	LE	GR
Hematologické vyšetření, vyšetření prsu a prostaty by mělo být provedeno před zahájením TRT	1a	A
Vyšetření hemoglobinu, hematokritu a PSA je doporučeno před a během TRT	3	A
Vyšetření rizikových kardiovaskulárních rizikových faktorů před zahájením TRT a optimalizace sekundární prevence u preexistujících kardiovaskulárních onemocněních	1a	A
Zvýšená opatrnost při TRT u hypogonadických mužů s preexistujícími kardiovaskulárními onemocněními, venózním tromboembolizmem nebo chronickým srdečním selháním. Jejich sledování pomocí klinického vyšetření, hematokritu (nepřevýšit hematokrit nad 0,54) a hladiny testosteronu udržovat při střední hodnotě rozpětí hladiny testosteronu pro daný věk	1b	A

Jednou z dalších zmiňovaných prací upozorňujících na riziko CVD v souvislosti s TRT je „Zvýšené riziko nefatálního infarktu myokardu

po následující terapii testosteronem u mužů“ publikovanou v časopise PlosOne v roce 2014 W.D. Finklem a kol. V této retrospektivní studii

zahrnující cca 55 tisíc mužů byl sledován výskyt non-fatálního infarktu po dobu 3 měsíců od zahájení TRT ve srovnání s předchozím 12měsíčním obdobím bez TRT, jako srovnávací skupina byli pacienti užívající PDE-5 inhibitory. Výskyt všech infarktů myokardu se zvýšil oproti období před zahájením TRT z 3,38 na 4,75 na 1 000 mužů za 1 rok. Počet non-fatálních infarktů byl pouze 1,27 na 1 000 mužů za 1 rok při TRT (13).

Na základě analýzy této studie se došlo k následujícím závěrům. Výsledky klinické studie jsou statisticky nevýznamné a obtížně hodnotitelné. Ze studie nejsou patrná data o vstupních plazmatických hladinách testosteronu, o způsobu TRT a její monitoraci. Nevhodně byla zvolena kontrolní skupina pacientů užívajících inhibitory PDE-5. Nebyly uvedeny údaje o výskytu diabetu (15, 16, 17, 18).

Nejvíce kontroverzní byla práce R. Vigen a kol. „Souvislost terapie testosteronem se smrtí, infarktem myokardu a mozkovou mrtvicí u mužů s nízkými hladinami testosteronu“, která byla publikována v roce 2013 v časopisu JAMA. V této retrospektivní studii byl hodnocen výskyt infarktů myokardu, mozkové mrtvice a úmrtí u 8 709 hypogonadických mužů mezi skupinou s TRT a bez TRT (14) (grafy 5, 6).

Celá studie a její výsledky, která vyzněla v neprospěch pacientů s TRT, byla podrobena důkladné analýze ze strany odborných společností a dohlížejících orgánů. Na základě této analýzy byly vysloveny tyto závěry. V retrospektivní studii data jako taková nepodpořila úvahy o testosteronem zprostředkovaném kardiovaskulárním riziku. Před statistickými úpravami u pacientů s TRT byly výsledky vzhledem k CVD lepší než placebo. Až po následných statistických úpravách byly výsledky signifikantně horší u pacientů s TRT. Generalizace výsledků pro pacienty bez TRT je diskutabilní, protože studie je koncipována pouze pro hypogonadické muže, kteří podstoupili koronarografii. Skupina pacientů bez TRT byla selektivně vybírána tak, aby tito neměli IM nebo CMP před zahájením studie a ti, kteří byli přesto zařazeni, byli následně z „nějakých závažných důvodů“ ze studie vyloučeni. Nebyly podány dostatečné důkazy o compliance pacientů při TRT.

Střední hodnota celkového testosteronu při TRT byla 11,5 nmol/l (332,2 ng/dl), to je rozhodně pod doporučenými hladinami a ukazuje tak na mnoho pacientů, kteří měli v průběhu TRT nízké hladiny testosteronu. Způsob podání testosteronu byl v 63,6% formou náplasti v dávce 2,5 mg/den, obvyklá dávka je však 5 mg/den, pouze 1,1% mělo gel a ostatní dostávali injekce testosteronu. Náplasti vedly k častým kožním reakcím, to pak následně vedlo k předčasnému přerušení léčby (15, 16, 17, 18).

Na základě analýzy této studie, která byla publikována v renomovaném odborném časopisu, došlo k vyvolání negativní reakce u vědeckých společností a u významných odborníků, kteří se zabývají TRT v celé řadě zemí. Byla podána žádost editorovi časopisu JAMA o stažení článku s odůvodněním, že studie je nedůvěryhodná svým designem a chybným zpracováním hrubých dat (11).

Na základě výše uvedených patofyziologických mechanismů účinku testosteronu na mužský organizmus a výsledků studií je v současné době nutné považovat TRT u hypogonadických mužů za prospěšnou, bez prokázání zvýšeného CVD rizika.

Tyto závěry jsou v souladu s tiskovým vyjádřením FDA, EMA a SÚKL. Je samozřejmé, že TRT musí probíhat podle určitých pravidel a doporučení odborných společností. U pacientů se závažným preexistujícím CVD onemocněním je doporučena při TRT zvýšená opatrnost (15, 16, 17, 18, 19), (tabulka 3, 4, 5).

Závěrem lze říci, že je třeba být opatrný při hodnocení publikací s převratnými až kontroverzními závěry, navíc pokud jsou v rozporu s dosavadními publikovanými poznatky a klinickou zkušeností. Bohužel ani renomované periodikum nemusí být zárukou validních informací.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome, *Nature Reviews Endocrinology*. 2009; 5: 673–681.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, Fruchart JCH, Philip W, James T, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645.
3. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, Swerdloff RS, Traish A, Zitzmann M, Cunningham G. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes; *Diabetes Care*. 2011; 34(7): 1669–1675.
4. Svartberg J, Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist Circumference and Testosterone Levels in Community Dwelling Men. The Tromso Study. 2004; 19(7): 657–663.
5. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans, *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1660–1665.
6. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, et al. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(3): 167–171.
7. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2): 639–650.
8. Rao P, Brooke JC, Walter D, et al. Testosterone replacement therapy has beneficial effects on cardiovascular risk factors and liver function in hypogonadal men. *Endocrine Rev*. 2013; 34(3 Meeting Abstracts): SAT-573.
9. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori A, Mannucci E, Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Exp Opin Drug Safety* 2014; Posted online on August 19, 2014.
10. Sharma R, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. Dostupný z <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv346.2706-2715>. [cit. 2015-15-11]
11. Morgentaler A. Testosterone Therapy and Cardiovascular Risks. Dostupný z <http://www.primhealthonline.com/lms/mod/page/view.php?id=196>. [cit. 2015-20-11]
12. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *New Engl J Med*. 2010; 363(2): 109–122.
13. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*, 2014; 9(1).
14. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013; 310(17): 1829–1836.
15. Nejednoznačné důkazy o zvýšeném riziku srdečních problémů u léčivých přípravků obsahujících testosteron. Dostupný z http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177617.pdf. [cit. 2015-20-11]
16. Testosterone Replacement Therapy Advisory Committee Briefing Document, Dostupný z <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm412537.pdf>. [cit. 2015-20-11]
17. Testosteron – zvýšené kardiovaskulární riziko není potvrzeno. Dostupný z <http://www.sukl.cz/testosteron-zvysene-kardiovaskularni-riziko-neni-potvrzeno?highlightWords=testosteron>. [cit. 2015-20-11]
18. Testosteron – Výbor PRAC nepotvrdil zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Dostupný z <http://www.sukl.cz/testosteron-vybor-prac-nepotvrdil-zvysene-riziko>. [cit. 2015-20-11]
19. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism. Dostupný z <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>. [cit. 2015-20-11]