

Rizika substituční terapie testosteronem

MUDr. Mgr. Magda Krechlerová, FEBU

Urologické oddělení FN u sv. Anny v Brně

Ústav ochrany a podpory zdraví LF MU v Brně

Hlavní léčbou primárního hypogonadismu je substituce testosteronu. V urologické ambulantní praxi se nejčastěji setkáváme s pozdním nástupem hypogonadismu v souvislosti se stárnutím mužů. A právě s ohledem na věk pacientů a jejich komorbidit je zásadní znalost správné diagnostiky, indikace a forem léčby. Cílem je zmírnění příznaků hypogonadismu při zachování maximální bezpečnosti a omezení nežádoucích účinků léčby.

Článek shrnuje poznatky o fyziologickém účinku testosteronu, benefity a rizika jeho substituce.

Klíčová slova: hypogonadismus, syndrom mužského stárnutí, substituce testosteronu.

The risks of testosterone therapy

The main treatment for primary hypogonadism is testosterone replacement therapy. In urological outpatient practice, we often consult men with late onset hypogonadism due to aging. Regarding patients age and comorbidities knowledge of correct diagnostics, indications and forms of treatment is essential. The goal is to relieve the symptoms of hypogonadism while maintaining maximal safety and minimising the adverse effects of the treatment.

The article summarizes knowledge about the physiological effect of testosterone, the benefits and risks of its substitution.

Key words: hypogonadism, male aging syndrome, testosterone replacement.

Testosteron – produkce, regulace, účinek

Mužské pohlavní hormony, androgeny, jsou steroidní hormony. Patří mezi ně testosteron, 5 α -dihydrotestosteron a 17-ketosteroidy. 95 % testosteronu je produkováno ve varlatech, zbývající část v kůře nadledvin. V krvi je 98 % testosteronu vázáno na bílkoviny – 68 % na albumin a 30 % na SHBG (sex hormone binding globulin). Vazba na SHBG je velmi pevná a tento testosteron není biologicky využitelný. Dostupný je volný testosteron, který tvoří jen 1–2 % celkového testosteronu a testosteron vázaný na albumin. SHBG je syntetizován v játrech a jeho produkce se při onemocněních jater zvyšuje, stejně jako při zvýšených hladinách hormonů štítné žlázy a estrogenu. Při vysoké hladině SHBG může

být hladina biologicky dostupného testosteronu výrazně snížena i při normální hladině testosteronu celkového.

Centrálně je produkce testosteronu řízena z hypothalamu pulzatilní sekrecí GnRH (gonadotropin-releasing hormone), kterému dále podléhá LH (luteinizační hormon) adenohipofýzy. Ten stimuluje sekreci testosteronu Leydigovými buňkami varlat. Z adenohipofýzy je uvolňován i FSH (folikuly stimulující hormon) zajišťující spermatogenezi v Sertoliho buňkách varlat (1).

Pulzatilní sekreci GnRH stimuluje leptin a tlumí prolaktin. Produkce hormonů hypothalamo-hipofyzární osy je inhibována negativní zpětnou vazbou. Testosteron tlumí uvolňování LH a GnRH. Vlivem 5 α -reduktázy je testosteron přeměněn na dihydrotestosteron

(DHT) a aromatázou na estradiol (2). Tvorbu FSH tlumí přímým působením na hypofýzu inhibin (polypeptid tvořený v Sertoliho buňkách varlat).

Systémové podání testosteronu vede k útlumu sekrece LH a následně k poklesu počtu spermií. Tento mechanismus byl historicky zvažován i jako možnost mužské antikoncepce (3).

Hlavními účinky testosteronu je zajištění mužské pohlavní diferenciaci, spermatogenezy, funkce genitálií, sekreční činnosti prostaty (růst prostaty, penisu, uretry a šourku zajišťuje DHT) a vývoje sekundárních pohlavních znaků. Ovlivňuje také sexuální chování, libido a potenci. Mimo to v CNS stimuluje agresivní typ chování. Má stimulační vliv na krevetvorbu – produkci erytropoetinu, produkci pro-



MUDr. Mgr. Magda Krechlerová, FEBU
Urologické oddělení, FN u sv. Anny v Brně
magda.krechlerova@fnusa.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(4):229-234

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2023

koagulačních proteinů, stimuluje zadržování elektrolytů a vody, v krvi snižuje koncentraci lipoproteinů o vysoké denzité (HDL) a zvyšuje LDL cholesterol. Ovlivňuje distribuci tělesného tuku a působí anabolicky – podporuje růst svalové hmoty a kostí, mineralizaci kostí a uzavírání růstových chrupavek, čímž ovlivňuje výšku a celkovou stavbu těla.

Testosteron zvyšuje aktivitu mazových žláz a tloušťku kůže.

Nedostatek nebo ztráta pulzní sekrece GnRH vede k poklesu produkce androgenů. To může být způsobeno poškozením hypotalamu, stejný vliv může mít psychický i fyzický stres, také podvýživa brzdí stimulační efekt leptinu na produkci GnRH. Jaterní poškození zpomaluje odbourávání androstendionu a zvyšuje tvorbu estrogenů, které blokují uvolnění LH, a tudíž i testosteronu (2).

Nedostatek testosteronu ve fetálním období vede k poruše sexuální diferenciaci, prepubertálně způsobuje absenci vývoje sekundárních pohlavních znaků a zpomalené uzavírání růstových štěrbin vede ke změně poměrné délky končetin. V mladším dospělém věku je důsledkem nedostatku testosteronu neplodnost, snížení libida, ztráta svalové a kostní hmoty a snížení hematokritu.

Fyziologicky je denní produkce testosteronu varlaty u dospělého muže 4–9 mg, nadledviny se na produkci testosteronu podílí asi jen 5 % (3). Koncentrace testosteronu je ve varlatech až 100× vyšší než v séru (4). Normální sérová hladina testosteronu bývá u dospělého muže udávána v rozmezí 8–35 nmol/l. Produkce testosteronu je diurnální, jeho hladiny dosahují nejvyšších hodnot v ranních hodinách. Z toho důvodu je nutné provádět odběry na hladinu testosteronu mezi 7–11 hodinou ranní a pro srovnání výsledků by měl být odběr prováděn vždy v přibližně stejnou hodinu.

Hypogonadismus – příčiny: primární x sekundární

Mužský hypogonadismus dle základní příčiny jeho vzniku dělíme na primární a sekundární. Příčinou primárního hypogonadismu je testikulární dysfunkce, zatímco příčinou sekundárního hypogonadismu jsou poruchy a změny v oblasti funkce hypotalamu anebo hypofýzy (5). Nejčastější příčiny hypogonadismu (5, 6):

Tab. 1. Rozdělení hypogonadismu

Primární hypogonadismus
- vrozená/získaná anorchie - věkem získaný hypogonadismus - definované syndromy – Klinefelterův syndrom (většinou 47XXY), Reifensteinův syndrom (familiární mužský pseudohermafroditismus – atrofie varlat, hypospadie, gynekomastie), Sertoli cell only syndrom - ostatní chromozomální abnormality, poruchy pohlavního vývoje, defekty biosyntézy testosteronu - poškození varlat – nesestouplá varlata, orchitidy, úrazy, pooperační změny, torze, ionizující záření, toxiny prostředí - systémová onemocnění – HIV, chronické orgánové selhání, autoimunitní onemocnění, malignity, vaskulitidy
Sekundární hypogonadismus
- insuficience adenohipofýzy – neoplazie, traumata, iatrogenní poškození, záněty a infekční onemocnění mozku - hormonální terapie a farmaka – estrogeny, androgeny, antiandrogeny, zneužívání anabolických steroidů, glukokortikoidy, opiáty - hyperprolaktinémie - systémová a celková onemocnění – hemochromatóza, cirhóza jater, renální insuficience, dlouhodobá podvýživa, sarkoidóza - definované syndromy – Kallmanův syndrom (hypogonadotropní hypogonadismus), Prader-Labhard-Williho syndrom, Pasqualiniho syndrom (syndrom fertálních eunuchů), Laurence-Moon-Bardet-Biedlův syndrom
Androgenní rezistence (vrozená nebo získaná)
- částečná nebo úplná androgenní rezistence - deficit 5alfa-reduktázy typ II

Vyšetření hladiny testosteronu, LH, FSH a stimulační test hCG ev. LHRH umožňuje odlišení primární a sekundární testikulární nedostatečnosti. Při stimulaci hCG nebo LHRH stoupají hladiny testosteronu u mužů středního věku přibližně na dvojnásobek. V případě primárního hypogonadismu jsou nízké hladiny testosteronu, vysoký LH a negativní stimulační test (7). Důležitým ukazatelem je hodnota volného – biologicky dostupného testosteronu, kterou lze vypočítat z hodnot celkového testosteronu, albuminu a SHBG. V praxi je postačující tzv. index volného testosteronu – poměr koncentrace celkového testosteronu a SHBG – FAI = (celkový testosteron / SHBG) × 100.

Syndrom mužského stárnutí

Po 35. roce věku dochází k postupnému snižování funkce Leydigových buněk, a tím i poklesu hladiny testosteronu. Tento pokles je velmi pozvolný, hladiny volného i celkového testosteronu klesají o 1,2–1,5 % ročně. Ztrácí se cirkadiální rytmus produkce testosteronu, zvyšuje se mírně koncentrace SHBG, což může vést ke snížení volného testosteronu i při relativně dobré hladině celkového testosteronu. Mírně stoupají hladiny LH. V průběhu přirozeného stárnutí však hladina testosteronu neklesá na hodnoty odpovídající kastraci. Věkem také pravděpodobně dochází ke zvýšeným zpětnovazebným účinkům androgenů, protože vzestup gonadotropinů

nekoreluje s poklesem hladin testosteronu. Hladinu testosteronu ovlivňují také faktory prostředí – dědičnost, socioekonomická situace, úroveň výživy, hygieny, fyzická aktivita, abúzus alkoholu, drog, kouření (8).

Pokles androgenů u mužů v souvislosti se stárnutím je po několika změnách názvosloví (PADAM – Partial Androgen Deficiency of Aging Male, ADAM – Androgen Decline in the Aging Male) označován jako Late Onset Hypogonadism, LOH, syndrom mužského stárnutí.

LOH je klinický stav stárnutí mužů, který je definován specifickými symptomy a prokázaným biochemickým deficitem testosteronu. Věková hranice není stanovena, nicméně o tomto stavu pojednáváme u mužů nad 40 let věku (5). Prevalence stoupá s věkem a hlavními dispozičními faktory je centrální obezita, diabetes mellitus II. typu, metabolický syndrom a celkově zhoršený stav s dalšími komorbiditami, jako jsou kardiovaskulární choroby, chronická obstrukční plicní nemoc a onkologická onemocnění.

Výskyt LOH od konce 20. století významně narůstá. Souvisí to především s prodlužujícím se věkem dožití a korelací jeho výskytu s diabetem II. typu a obezitou. U diabetiků II. typu při průměrném BMI 33,4 se hypogonadismus vyskytuje u 33 % z nich, při BMI nad 40 u 58 % pacientů a incidence diabetu v rozvinutých zemích nadále narůstá. Prevalence LOH není přesně známa, udává se 12,3/1 000 osob ročně (8).

Laboratorní hranice androgenního deficitu

- celkový testosteron pod 12 nmol/l
- biologicky dostupný testosteron méně než 5,3 nmol/l
- hodnoty FAI mimo referenční interval 14,8–98,4

Identifikace příznaků – diferenciální diagnostika a vyšetření

Pokles testosteronu se neprojevuje jen změnami v kvalitě sexuálního života, ale má dopady na celkové zdraví muže a kvalitu jeho života. Příznaky mohou být velmi rozmanité a vzhledem k jejich interindividuální variabilitě různě intenzivně vyjádřené.

Tab. 2. Příznaky LOH

Mezi typické klinické příznaky LOH patří:
■ trias sexuálních změn – ED, pokles libida a redukce spontánních erekcí
■ snížení intelektuální aktivity, snížení schopnosti orientace v prostoru, únava, depresivní ladění a podrážděnost
■ snížení fyzické výkonnosti
■ mírná normocytární a normochromní anémie
■ pokles svalové hmoty, objemu svalů a síly
■ kožní změny, snížený růst vousů a celková redukce ochlupení
■ pokles kostní hustoty
■ zvýšení viscerálního tuku, vyšší BMI

- Při vyšetření muže pro LOH se v anamnéze zaměřujeme zejména na: celková onemocnění, především kardiovaskulární a metabolická, onemocnění jater, renální insuficience, spánková apnoe, benigní hyperplazie prostaty, malignity – hlavně karcinom prostaty a prsu, trombofilní stavy.
- řada komorbidit je predispozicí LOH – obezita, jaterní cirhóza, diabetes II. typu, tyreotoxikóza, malnutrice. Současně tím zjišťujeme potenciální kontraindikace terapie testosteronem.

Iatrogeně může být LOH podmíněn užíváním medikací – antiandrogeny, spironolaktone, cytostatiky, kortikoidy, opiáty nebo abuzem alkoholu a marihuany (7). Důležitá je informace o socioekonomickém zázemí pacienta a zejména u mladších mužů dotaz na případné plánování rodiny.

Dříve užívané dotazníky – ADAM či AMS dotazníky, již nejsou doporučeny pro nízkou specifitu (5).

Klinické vyšetření kromě standardního fyzikálního vyšetření včetně zhodnocení zevního genitálu a *per rectum* vyšetření prostaty zahrnuje i palpační vyšetření prsů, zhodnocení celkové androgenizace – kvalita kůže, výskyt ochlupení, BMI, obvod pasu, celkové tělesné proporce.

Základní laboratorní vyšetření

- PSA, kreatinin, glykemie, KO, cholesterol, lipidové spektrum
- hladina celkového testosteronu (min. 2x), prolaktin, LH, FSH, SHBG, výpočet volného testosteronu

Doplňující vyšetření

- DHEA-sulfát, TSH, kortizol, estradiol, DHEA
- dle potřeby a nálezů další vyšetření specialisty – endokrinologie, kardiologie, interna, při elevaci prolaktinu je indikována MRI mozku

Důležité je důsledné došetření a objasnění nespecifických příznaků, jako je anémie, deprese a pokles výkonnosti. Tyto příznaky se mohou vyskytovat jako první u řady dosud nediagnostikovaných závažných celkových onemocnění – malignity, kardiální dekompenzace, renální insuficience.

Indikace substituční léčby LOH

Primární léčbou je kauzální terapie onemocnění a řešení organických příčin hypogonadismu (6). Mezi úvodní doporučení patří také úprava životního stylu, racionální strava, vyloučení kouření, redukce hmotnosti. Důležitá je compliance pacienta v léčbě chronických onemocnění. Před zahájením substituční terapie je zásadní plná informovanost pacienta – seznámení s léčebnými možnostmi, jednotlivými lékovými formami, jejich výhodami a nevýhodami a zejména poučení o možných nežádoucích účincích substituce, které mohou vést k nutnosti ukončení léčby. Léčba musí být vždy individualizovaná se zohledněním potřeb a očekávání pacienta.

Základem je odpověď na otázku, zda je nutné LOH u konkrétního pacienta léčit a zda pacient s touto terapií souhlasí.

Substituční léčba LOH je indikována pouze v případě potvrzení opakovaného poklesu testosteronu pod stanovenou hladinu, s vy-

jádřenými klinickými příznaky a pokud je vyloučena jiná příčina androgenního deficitu (7).

Stanovenou hladinou je testosteron pod 12 nmol/l a přítomnost potíží, nebo pokles pod 8 nmol/l. Nejsou jasně definované hodnoty volného testosteronu (fT) specifické pro hypogonadismus, nicméně na základě provedených studií bylo potvrzeno, že hodnoty fT pod 225 pmol/l jsou asociovány se symptomy hypogonadismu (5).

Hodnoty 8–12 nmol/l při absenci klinických příznaků substituci nevyžadují.

Vždy zvažujeme poměr risk-benefit. Substituční terapie má pozitivní vliv na:

- zlepšení sexuálních funkcí, vhodná je kombinace s inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i),
- snížení BMI, obvodu pasu – projev po 12 měsících terapie,
- zlepšení lačné glykemie a snížení inzulinové rezistence,
- zlepšení nálady, i když vztah mezi hypogonadismem a depresí je stále nejednoznačný,
- QoL-nespecifický,
- stav kostní hustoty.

Cílem substituce je udržovat hladiny testosteronu v dolní čtvrtině fyziologických hodnot mladého muže. Terapie není indikována u eugonadálních mužů.

Terapie LOH – hormonální substituční terapie (HST)

Hormonální farmakoterapie využívá několik základních způsobů náhrady hormonálního deficitu (6):

1. náhrada fyziologickými preparáty,
2. analogicky působící látky,
3. zvýšení sekrece zajištěním dostatečného množství prekurzorů,
4. napodobení konečného účinku jinou látkou,
5. blokáda nadměrné sekrece hormonu odstraněním secernující tkáně,
6. stimulace receptorů analogy přirozených hormonů.

Při léčbě LOH využíváme náhradu testosteronu fyziologickými preparáty – nativním testosteronem nebo jeho estery. Existuje několik lékových forem:

Perorální formy

- testosteronundekanoát – 4 × 40 mg nebo 2 × 80 mg/24 hod – jde o ester testosteronu, jeho vstřebání a metabolismus obchází játra, ale má nižší biologickou dostupnost
- mesterolone – je vhodný při gynekomastii

Parenterální formy

- testosteronundekanoát – à 10–14 týdnů
- testosteronpropionát – pro jeho krátký poločas je nutná aplikace à 2–3 dny
- testosteroncypionát
- směs esterů testosteronu – 250 mg à 2–3 týdny

Transdermální formy

- nativní testosteron – gely, náplasti, vyžadují denní použití, ale mají dobrý bezpečnostní profil a jejich účinek lze kdykoli rychle ukončit

Transmukózní aplikace

- nativní testosteron – transbukální, transnazální

Subdermální depotní formy

- nativní testosteron – aplikace je invazivní, a doba účinku je 4–7 měsíců

V České republice je dostupná pouze depotní injekční forma testosteronundekanoátu (Nebido), injekční forma směsi esterů testosteronu (Sustanon) a transdermální gelová forma testosteronu (Testavan a AndroGel).

Podání testosteronu inhibuje sekreci gonadotropinů z hypofýzy a důsledkem je útlum spermiogeneze a dozrávání spermií, proto je k terapii pacientů se sekundárním hypogonadismem a plánovanou fertilitou používána léčba gonadotropiny – hCG v kombinaci s FSH. Použití antiestrogenu v terapii LOH je off-label.

U mužů nad 45 let věku je doporučena redukce dávky a prodloužení intervalu podání o 25–50 %, s ohledem na metabolickou clearance testosteronu, která s věkem klesá (9).

Rizika hormonální substituční terapie

Substituční léčba testosteronem je absolutně kontraindikována u mužů s aktivním

karcinomem prostaty, karcinomem prsu a mužů se sekundárním hypogonadismem a plánovanou fertilitou (5).

Kontraindikací je také hematokrit (HTC) nad 54 %. Dříve uváděná spánková apnoe již po doplnění studií jednoznačnou kontraindikací není (5, 10, 11). Relativní kontraindikací jsou těžší formy LUTS s IPSS nad 19, HTC mezi 48–50 %, anamnéza žilního trombembolismu, chronické srdeční selhání, tumory jater a prolaktinom.

Obezitost a důkladné sledování je u pacientů s rizikem komplikací. Jde o kuřáky, pacienty s ischemickou chorobou srdeční, chronickou renální insuficiencí, spánkovou apnoe a trombofilními stavy. U starších pacientů je doporučeno podání nižší dávky HST v delších časových intervalech a užívání krátkodobě působící formy, aby mohla být terapie v případě nutnosti co nejrychleji ukončena.

HST není doporučena jako hlavní léčba depresí a osteoporózy, kde je indikována konvenční terapie. Stejně tak není HST určena jako léčba ke zlepšení kognitivních funkcí a fyzické zdatnosti stárnoucích mužů.

Benigní hyperplazie prostaty

Nebyl prokázán vliv HST na objem prostaty a postmiktické reziduum u pacientů s mírnými nebo středními LUTS. U těžkých forem LUTS (IPSS nad 19) chybí studie, které by případnou bezpečnost nebo rizika potvrdily. V případě obstrukce (bladder outlet obstruction, BOO) je prioritou vyřešení obstrukce před zahájením HST.

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty (CaP) má prokázanou androgenní závislost, ale substituce nikdy nebyla potvrzena jako příčina vzniku CaP, přestože u mužů s nižší hladinou testosteronu je nižší výskyt CaP. Nebylo prokázáno zvýšení hladin PSA při rok trvající substituci. Riziko podání androgenu u nedetekovaného CaP má snížit důkladné vstupní vyšetření vč. PSA a per rektum vyšetření a jejich pravidelné opakování v průběhu sledování. Výskyt CaP při HST nestoupá, ale vzhledem k pravidelnému sledování dochází spíše k časnému zachytu CaP. Vzhledem k tomu, že riziko výskytu CaP stoupá s věkem, je u starších mužů doporučena nedepotní forma substituce.

Pro HST u pacientů v remisi CaP po léčbě není dostatek validních dat. Uvádí se možnost HST po dodržení „bezpečného intervalu“, který ale není nijak definován (5). Možnost HST u pacienta se symptomatologií LOH není tedy vyloučena, vyžaduje však důkladné poučení pacienta a pečlivou monitoraci lékařem.

Karcinom prsu

Karcinom prsu je stimulován metabolitem testosteronu – estradiolem 2, a tudíž je HST při tomto onemocnění kontraindikována. Data k eventuální HST v případě remise nejsou známa.

Kardiovaskulární onemocnění

LOH je asociovaný s obezitou, hyperglykemií, dyslipidemií, protrombotickou dispozicí a všechny tyto stavy jsou současně rizikové faktory kardiovaskulárních příhod. Samotná HST nezvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Nebyla prokázána jednoznačná souvislost mezi podáním testosteronu a přímým zvýšením kardiovaskulárních příhod. Rizikovým předpokladem je spíše testosteronem navozená erytrocytóza. Byl zaznamenán vyšší výskyt infarktu myokardu v prvních 90 dnech od zahájení terapie testosteronem u mužů nad 75 let (12).

Přirozeným účinkem testosteronu je retence minerálů a vody. Proto je HST kontraindikována u pacientů s městnavým srdečním selháním. Rizikem je minerálová dysbalance s možným zhoršením srdeční činnosti a zatížení oběhu zvýšeným objemem tekutin.

Erytrocytóza

Přirozeným účinkem testosteronu je stimulace erytropoezy zajišťující dostatečnou oxygenaci testosteron senzitivních tkání, zejména svaloviny. Ke zvýšení HTC dochází mezi 3. a 12. měsícem od zahájení terapie. Je častější u pacientů s respiračními onemocněními a u kuřáků. Elevace nad 50 % je kontraindikací dalšího podání testosteronu.

Stimulace erytropoezy patří mezi nejčastější nežádoucí účinky HST a je výraznější u starších mužů. Hematokrit se zvyšuje lineárně v závislosti na dávce od 1. až do 12. týdne od zahájení terapie. Předpokladem je ovlivnění hladiny hepcidinu – peptidu regulujícího dostupnost železa. Po zahájení HST

dochází k přechodné elevaci erytropoetinu, přičemž hemoglobin a hematokrit zůstává nadále zvýšený (13).

Toho lze ale využít v případě anémie. U mužů ve věku nad 65 let s nejasnou etiologií anémie testosteron vede k vzestupu hladiny hemoglobinu. Je tedy doporučeno u mužů s anémií zjištění hladiny testosteronu. Pro vytvoření závěru a doporučení testosteronu jako terapie anémie ale bude nutný další klinický výzkum (14).

Trombembolické příhody

Stimulační vliv testosteronu na krvetvorbu a produkci prokoagulačních proteinů se projevuje i při HST. Zvýšený výskyt tromboembolických příhod byl zaznamenán ve věkové skupině pacientů s HST do 65 let. Toto zvýšení ale nebylo statisticky signifikantní (15).

Spánková apnoe

Dříve byla spánková apnoe uváděna mezi kontraindikacemi podání testosteronu (10). Následně byla jako kontraindikace uváděna pouze neléčená spánková apnoe (11). HST nebyla potvrzena jako vyvolávající příčina spánkové apnoe. Po stanovení diagnózy spánkové apnoe a zahájení terapie pomocí CPAP je aplikace gelové formy testosteronu bezpečná (5).

Celková výkonnost a zdraví

U hypogonadálních mužů ve věku 60–80 let při roční substituci p. o. formou testosteronu byl potvrzen pokles tělesného tuku a zvýšení svalové hmoty ve srovnání s placebem. Nedošlo však ke změně ve funkční mobilitě a svalové síle. Nezměnily se ani kognitivní funkce a kostní denzita, nebyly zjištěny rozdíly v objemu prostaty (16). Jiná studie však potvrdila významné zvýšení kostní denzity, ale primárně v trabekulární části kosti a výrazněji v oblasti páteře než kyčle (17). Mezi dalšími možnými nežádoucí účinky HST je popsáno zhoršení pleti, akné, gynekomastie a periferní otoky.

Deprese

Dle klinických zkušeností byla předpokládána redukce depresivních symptomů při podávání testosteronu, zejména při dávkách nad 0,5 g/týden, ale vzhledem k výrazné

nehomogenitě příznaků se toto nepodařilo prokázat (18). Nebyl prokázán rozdíl v paměťových a kognitivních funkcích u pacientů s rok trvající HST a skupinou pacientů s placebem (19).

Ateroskleróza

Mechanismus vzniku nebo zhoršení aterosklerózy vlivem působení testosteronu se zatím nepodařilo vysvětlit. Při roční substituci transdermálním testosteronem ve formě gelu byl však prokázán významný nárůst objemu aterosklerotického plátu v koronárních arteriích dle měření CT angiografií (20).

Výběr lékové formy

Při HST by měly být preferenčně voleny preparáty na bázi přirozeného testosteronu.

V ročním srovnání bezpečnosti jednotlivých forem aplikace testosteronu nebyl zjištěn rozdíl v riziku žilního tromboembolismu mezi jednotlivými formami podání (injekce × gel × náplast). Při zahájení HST injekční formou ale bylo prokázáno zvýšené riziko kardiovaskulární příhody, hospitalizace a smrti. Po injekční aplikaci dochází k přechodně zvýšené hladině testosteronu nad normu a následně hladina pozvolna klesá do následující aplikace. Gelové formy udržují hladinu stabilnější. Mezi transdermálními aplikacemi v gelu nebo náplasti není rozdíl v účinku a bezpečnosti (21). Injekce testosteronu-undekanoátu jen velmi zřídka vedly k anafylaktické reakci nebo olejové plicní mikroembolizaci. Konkrétní lékovou

formu HST vybíráme individuálně dle zhodnocení pacienta. Rozhodujícími kritérii je věk, komorbidita a compliance. U starších a rizikových pacientů preferujeme krátkodobě působící formy v nižších dávkách, které lze snadněji kdykoli přerušit nebo redukovat na rozdíl od forem depotních.

Sledování

Pacienti s HST musí být s ohledem na možná rizika léčby pravidelně kontrolováni. Zejména se zaměřujeme na parametry, které jsou odrazem nežádoucích účinků a zvyšují riziko známých komplikací.

Před zahájením terapie provádíme klinické vyšetření včetně vyšetření prostaty *per rectum*, zhodnocení BMI, TK a zhodnocení symptomů. Součástí jsou laboratorní testy minimálně v rozsahu PSA, KO, testosteron, lipidové spektrum.

Laboratoře a klinické vyšetření pak po 3 a 6 měsících léčby, následně v ročním intervalu opakujeme.

V případě hraničního HTC nebo anamnéze tromboembolismu kontrolujeme KO za 2, 4 týdny, za 3 měsíce od zahájení HST.

Hodnocení kostní denzity je dle rizik vhodné po 2 letech.

Při každé kontrole je nutné zhodnocení efektu léčby. Pokud nedochází ke zmírnění symptomů, je vhodné léčbu ukončit a hledat možné příčiny selhání.

Léčbu ukončujeme vždy v případě nežádoucích účinků a v případě negativního subjektivního vnímání terapie.

Tab. 3. Základní sledované parametry a jejich četnost během léčby testosteronem (dle EAU Guidelines 2023)

Parametr	rok substitute				Další roky substitute	
	Zahájení	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	Ročně	Po 18–24 měsících
Klinické vyš.						
Symptomy	x	X	X	x	x	
BMI	x			x	x	
Obvod pasu	x	X		x	x	
Per rectum	x			x	x	
Krevní tlak	x	x		x	x	
Biochemie						
PSA	x	x	X ²	x	x	
Hematokrit	x	x	X ^{1,2}	x	x	
Testosteron	x	x		x	x	
Lipidy, glykemie	x			x	x	
Přístrojové vyš.						
Denzitometrie	x					x

¹pac. s polycytemia vera nebo vysokým rizikem sekundární polycytémie, ²pac. v remisi karcinomu prostaty

Zásady HST

HST zahajujeme pouze v indikovaných případech se souhlasem plně poučeného pacienta. Cílem je zmírnění příznaků LOH a dosažení fyziologické hladiny testosteronu. Zahájení HST musí předcházet stanovení diagnózy, podložené laboratorními výsledky,

důkladné vyšetření a zhodnocení celkového stavu pacienta se zaměřením na možná rizika a komorbiditu, které by mohly být jen relativní kontraindikací terapie.

HST indikuje a vede zkušený lékař dobře seznámený s působením HST na jednotlivé orgánové systémy. Nutnou součástí je pra-

videlné sledování a průběžné vyhodnocování efektu léčby. Dostupné preparáty jsou při správné indikaci a dávkování bezpečné a účinné.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Silernagl S, Despopoulos A. Hormony, reprodukce. In: Atlas fyziologie člověka. Praha: Grada; 2004:266-308.
2. Silernagl S, Lang F. Příčiny a důsledky nadbytku nebo nedostatku androgenů. In: Atlas patofyziologie. Praha: Grada; 2012:294-295.
3. Ganong WF. Gonády: vývoj a funkce reprodukčního systému. In: Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. H&H Jinočany. 1995:347-381.
4. Zámečník L, et al. Hormonální prostředí muže, aging male – syndrom mužského stárnutí a hormonální terapie. In: Praktická andrologie dospělých. Praha: Mladá fronta; 2010.
5. Guidelines on Sexual and Reproductive Health. In: EAU Guidelines 2023:17-36.
6. Herrmann F, Müller P, Lohmann T. Endokrinologie pro praxi. Diagnostika a léčba od A do Z. Praha: Grada; 2020.
7. Stárka L, Zamrazil V. Endokrinně podmíněná onemocnění gonád. In: Základy klinické endokrinologie. Praha: Maxdorf; 2005.
8. Kawaciuk I. Andrologie. In: Urologie. Praha: Galén; 2009.
9. Zámečník L, Macek P. Androgenní deficit u mužů. In: Moderní farmakologie v urologii. Praha: Maxdorf; 2012.
10. Kubiček V. Výhody a nevýhody substituční terapie testosteronem. Urol Praxi. 2008;9(6):287-290.
11. Robert M., Davis AM. Evaluation and Treatment of Male Hypogonadism. JAMA. 2018;319(13):1375-1376.
12. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, et al. Association of testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. JAMA . Internal Med. 2017;177(4):491-499.
13. Nora Ch, Meier ChA. Hypotestosteronaemia in the aging male: should we treat it? Swiss Med Wkly. 2015;145:w14216.
14. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ. Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men. A controlled Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2017;177(4):480-490.
15. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of Testosterone Therapy With Risk of Venous Thrombosis Among Men With and Without Hypogonadism. JAMA Intern. Med. 2020;180(2):190-197.
16. Emmelot-Vonk ME, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of Testosterone Supplementation on Functional Mobility, Cognition and Other Parameters in Older Men. A Randomized Controlled Study. JAMA. 2008;299(1):39-52.
17. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ. Effect of Testosterone on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone. A controlled Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2017;177(4):471-479.
18. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of depressive symptoms in Men. A systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019;76(1):31-40.
19. Resnick SM, Matsumoto AM, Hield AJ. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. JAMA. 2017;317(7):717-727.
20. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis C, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men with Low Testosterone. JAMA. 2017;317(7):708-716.
21. Layton JB, Meier ChR, Shrapless JL, et al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. JAMA Intern. Med. 2015;175(7):1187-1196.