

Substituční léčba testosteronem u hypogonadálních mužů

MUDr. Otakar Štanc

Urologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cílem článku je upozornit na současná doporučení a možnosti androgenní substituční léčby v České republice, zejména u hypogonadizmu s pozdním nástupem. Jsou popsány základy diagnostiky, léčby a sledování hypogonadálních mužů na základě současných doporučení mezinárodních odborných společností.

Klíčová slova: hypogonadismus, substituční léčba, testosteron.

Testosterone replacement treatment in hypogonadal men

This article aims to highlight the current recommendations and options for androgen replacement therapy in the Czech Republic, especially in late-onset hypogonadism. It describes the basics of diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadal men based on the current recommendations of international scientific societies.

Key words: hypogonadism, replacement therapy, testosterone.

Urol. praxi, 2015; 16(1): 12–15

Úvod

Pohled na substituční léčbu androgeny při mužském hypogonadizmu prochází pozvolným vývojem, to se týká například možností androgenní substituce u pacientů s benigní hyperplazií prostaty, syndromem spánkové apnoe či vztahu substituce androgeny a rizikem vzniku karcinomu prostaty. Také v otázkách indikace a monitorace léčby dochází ke zpřesňování a zvyšování efektivity postupů. Současný stav a možnosti se snaží vystihnout následující text.

Fyziologie androgenního prostředí muže

K přirozeným endogenním androgenům u člověka patří: dehydroepiandrosteronsulfát (DHEA-S), dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, testosteron a dihydrotestosteron. Jejich relativní androgenní účinnost je v přibližném poměru 0,001 : 0,01 : 0,1 : 1,0 : 5,0. Neúčinnějším endogenním androgenem je tedy dihydrotestosteron (1).

Známý je cirkadiánní rytmus hladin testosteronu, který je výraznější u mladých mužů, s věkem se stírá (2). V dospělosti se hodnoty celkového testosteronu v séru pohybují v poměrně širokém rozmezí mezi 9–35 nmol/l. Nejvyšší hladiny během dne jsou v ranních hodinách před probuzením, proto je nutné zejména u mladých mužů provádět krevní odběry ráno.

V průběhu života (mezi 30–80 lety) se hladina volného testosteronu snižuje v průměru o 35 % a hladina biologicky dostupného testosteronu až o 50 % (3). Stejně tak klesají i hladiny ostatních androgenů (DHEA-S, DHEA, an-

drostendion, dihydrotestosteron). Část mužské populace (15–20 %) si uchová hodnoty kolu-jícího testosteronu na úrovni ze třetí dekády až do vysokého věku (1). Na poklesu se podílí mechanismy jak centrální, tak periferní. Se vzrůstajícím věkem dochází též ke změně poměru mezi volným a vázaným testosteronem zřejmě způsobeným také elevací SHBG (4).

Příčiny hypogonadizmu

Hypogonadismus dělíme na primární, sekundární a hypogonadismus s pozdním nástupem (pro který se i v Česku vžil spíše anglický termín Late Onset Hypogonadism = LOH, nesprávně „andropauza“, dříve též PADAM, ADAM). Zvláštním případem je tzv. androgenní rezistence.

Primární hypogonadismus má příčinu v dysfunkci gonád, tedy varlat. Je provázen poruchou tvorby testosteronu a poruchou spermatogeneze. Nejdůležitějšími příčinami primárního hypogonadizmu jsou Klinefelterův syndrom (incidence 1 : 590 novorozenech chlapců) a tumory varlat (6,5 : 100 000). V případě tumorů varlat zůstává po léčbě hypogonadálních asi 25 % mužů (5).

Sekundární hypogonadismus je způsoben poruchou řízení hypotalamo-hypofyzární osy. Nejdůležitějšími nozologickými jednotkami u sekundárního hypogonadizmu jsou hyperprolaktinémie, idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus a Kalmannův syndrom (prevalence 1 : 10 000 mužů) (6).

Late onset hypogonadism (LOH) – jedná se o hypogonadismus u mužů, kteří prodělali normální pubertální vývoj s rozvojem normál-

ních sekundárních pohlavních znaků. Je charakterizován poklesem hladiny androgenů doprovázeným souborem klinických příznaků (7).

Androgenní rezistence vzniká na podkladě defektních androgenních receptorů s různým stupněm manifestace, od úplné rezistence k minimálním projevům. Jedná se o vzácná onemocnění, např. Reifensteinův syndrom, Kennedyho nemoc či deficienci 5 α -reduktázy.

Projevy hypogonadizmu

Projevy hypogonadizmu je možné rozdělit na 3 kategorie: psychosomatické obtíže, metabolické poruchy a sexuální dysfunkce (8). Nejčastější příznaky, které mohou být projevem nedostatku androgenů, jsou uvedeny v tabulce 1.

Obtíže se obvykle nezačnou projevovat všechny současně. Zdá se, že jednotlivé skupiny příznaků se objevují při různém stupni androgenní insuficience (tabulka 2) (9) a jsou navíc podmíněny dalšími systémovými faktory (např. věk či Body Mass Index). U specifických projevů je pak etiologie ještě komplexnější. Příkladem budiž erektilní dysfunkce, kde hraje klíčovou roli endoteliální dysfunkce, psychický stres a neuropatie, zatímco samotná hladina testosteronu má obvykle menší význam.

Diagnostika

Anamnéza

Pečlivě odebraná anamnéza je základní součástí vyšetření hypogonadizmu. Často bývá pohled specialisty zúžen na oblast jeho oboru a ostatní obtíže mohou stát v pozadí. Například

Tabulka 1.

Hladina TST (nmol/l)	Klinické projevy
< 15	Ztráta energie, pokles libida
< 12	Obezita
< 10	Deprese, poruchy spánku, poruchy koncentrace, DM 2. typu
8–0	Návaly, erektilní dysfunkce

Tabulka 2. Nejčastější příznaku nedostatku androgenů

Opoždění puberty	Erektilní dysfunkce
Malý objem varlat	Vymizení nočních erekcí
Poruchy spermiogramu	Návaly horka
Řídké ochlupení	Změny nálady a podrážděnost
Gynekomastie	Poruchy spánku
Úbytek svalové hmoty a síly	Metabolický syndrom
Viscerální obezita	Insulinová rezistence a DM 2. typu
Pokles kostní denzity (osteoporóza)	Zhoršení kognitivních funkcí
Pokles sexuální touhy a aktivity	

Tabulka 3.

Název léku / forma	Účinná látka /obsah	Obchodovaný v ČR (12/2013)
Undestor POR CPS MOL	Testosteroni undecanoas 40 mg	Ano
Nebido INJ SOL	testosteroni undecanoas 1 000 mg	Ano
Androgel DRM GEL	Testosteronum 25 nebo 50 mg	Ne
Sustanon INJ SOL	testosteroni propionas 30 mg, testosteroni phenylpropionas 60 mg, testosteroni isocaproas 60 mg, testosteroni decanoas 100 mg. Celkem 250 mg TST	Ne
Testim DRM GEL	Testosteronum 50 mg	Plánované uvedení 2015

urolog se potom soustředí na problematiku erektilní dysfunkce, internista na poruchu metabolismu glukózy a psychiatr zase na změny nálady. Mnohdy se tak na nedostatek androgenů ani nepomýšlí.

V anamnéze nesmí chybět údaje o celkových závažných onemocněních, zejména kardiovaskulárního systému, ledvin, jater, karcinomu prostaty, abúzu alkoholu, nikotinu, pečlivá farmakologická anamnéza.

Použití dotazníků

Subjektivní obtíže lze hodnotit pomocí standardizovaných dotazníků. Např. St. Louis University ADAM Questionnaire či AMS dotazník.

Klinické vyšetření

Hodnotíme stav kardiovaskulárního systému, známky periferní vaskulopatie, distribuci tělesného tuku, ochlupení, vyšetření genitálu, vyšetření prsu a vyšetření per rectum.

Laboratorní vyšetření (10)

Základním laboratorním vyšetřením je hladina testosteronu v séru. Odběr krve na stanovení hladiny testosteronu provádíme mezi 7.–11. hodinou ranní. U pacientů léčených perorálně

2–3 hodiny po podání léku nebo 2–3 týdny po depotní injekci s 3měsíčním účinkem. Nejvíce akceptovaným a nejspolehlivějším parametrem ke zjištění nedostatku androgenů je hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu, nebo alternativně hladiny volného testosteronu, a výpočet indexu volných androgenů z hladiny celkového testosteronu a SHBG.

Pokud hladiny testosteronu klesají pod 8 nmol/l je doporučováno opakování zjištění hladiny testosteronu spolu se stanovením hladiny luteinizačního hormonu (10).

S ohledem na anamnézu hodnotíme hladinu cholesterolemie, glykemie, lipidový profil, krevní obraz, jaterní testy. Stanovení hladin hormonů štítné žlázy, kortizolu, melatoninu, progesteronu, estradiolu, DHEA, DHEA-S, růstového hormonu, insulin-like růstového faktoru, DHT, není při nekomplikovaném vyšetřování LOH nezbytné.

Léčba

Cílem léčby je: 1) zlepšení symptomů nedostatku testosteronu s minimem nežádoucích účinků, 2) nastavení a udržení stabilních hladin biologicky dostupného testosteronu a jeho metabolitů (dihydrotestosteronu a estradiolu). Rozlišujeme terapii kauzální a sym-

ptomickou. Kauzální terapie snížené hladiny androgenů směřuje k obnovení jejich vlastní produkce. U mladého muže je restituční kapacita organismu vždy větší. Je třeba počítat se stoupající androgenní aktivitou do 30. roku věku. Substituce je proto indikována tam, kde snaha o obnovu testikulárních funkcí nemá dobrý efekt, a tam, kde zdravotní stav a věk pacienta restituci neumožňují. Hormonální substituce je zahajována proto, abychom předešli vývoji patologických změn z nedostatku androgenů (11, 1).

Neexistuje přesně definovaný dolní limit normy hladiny testosteronu a různé projevy hypogonadizmu se projevují až při poklesu testosteronu pod určitou specifickou hodnotu. Zahájení substituce testosteronem a jeho dávkování by se tedy mělo řídit nejen laboratorními hodnotami, ale především klinickými projevy (8). V grafu 1 je schematicky znázorněna očekávaná odpověď cílových tkání na substituční léčbu testosteronem (4). Z grafu je patrné, že zvyšování hladin testosteronu nad střední fyziologické hodnoty nepřináší další významné zlepšování efektu léčby. Obecně lze říci, že hodnoty celkového testosteronu nad 12 nmol/l nevyžadují substituci a hodnoty pod 8 nmol/l substituci vyžadují (10).

Při zahajování substituční léčby by měly mít přednost krátkodobě působící přípravky před depotními, protože je možné rychleji přerušit léčbu v případě výskytu nežádoucích účinků (12).

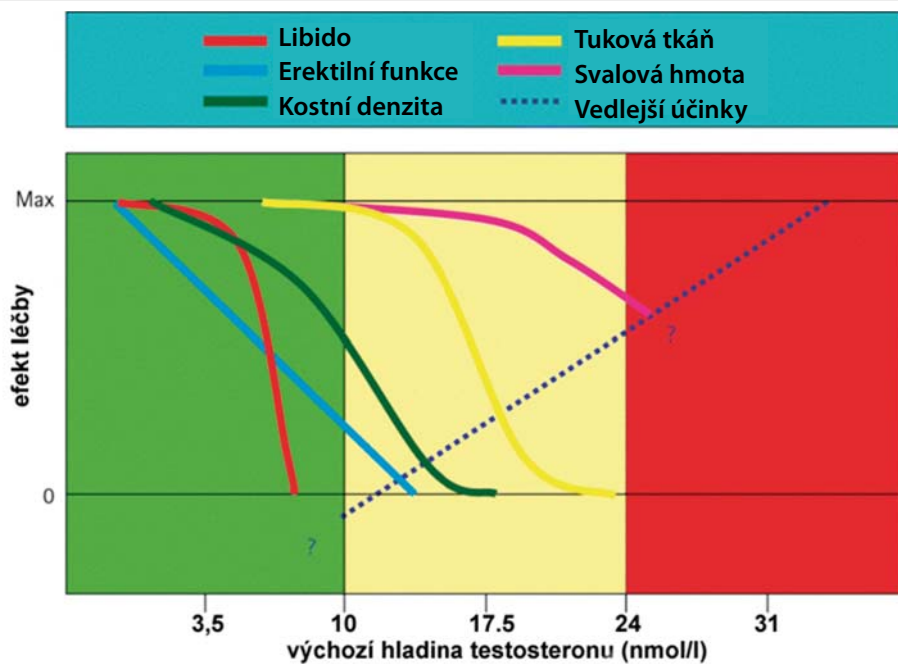
Kontraindikace a nežádoucí účinky substituční léčby testosteronem

Karcinom prostaty

Randomizované studie zatím podporují hypotézu, že substituční léčba testosteronem nepůsobí histologické změny prostatické tkáně ani významný vzestup intraprostatických hladin testosteronu. Poslední data naznačují, že léčba testosteronem nezvyšuje riziko vzniku karcinomu prostaty. V případě normalizace hladin androgenů může dojít dokonce ke snížení tohoto rizika, je však třeba dalších studií (13).

V doporučeních ohledně androgenní substituce u pacientů s již diagnostikovaným karcinomem prostaty (CaP) zůstává platná absolutní kontraindikace léčby testosteronem. Předmětem diskuzí je podávání testosteronu u hypogonadálních mužů s anamnézou CaP bez známek aktivity nádorového onemocnění. Ze studií zatím nevyplývá, že by substituční léčba měla vliv na recidivu onemocnění, ale množství důkazů není dostatečné. U pacientů po radikální chirurgické či radiační léčbě CaP ponechává Evropská urologická asociace pro-

Graf 1.



stor pro substituční léčbu hypogonadizmu za předpokladu pečlivé monitorace PSA a zahájení substituce s odstupem minimálně 1 roku od ukončení léčby.

BHP – LUTS

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) není kontraindikací k substituční terapii testosteronem. Obavy z progresu LUTS při substituci testosteronem se nepotvrdily. Zdá se, že patofyziologickým mechanismem vedoucím ke zbytnění prostatické tkáně je spíše dysbalance mezi hladinou biologicky dostupného testosteronu a estrogeny (1). Z výsledků klinických studií zatím vyplývá, že substituční léčba nevede ke zhoršení či zvýšené četnosti komplikací LUTS. Vzestup hladiny PSA nebývá významný. Dle některých údajů může dokonce dojít ke zlepšení zejména jímacích obtíží (14).

Kardiovaskulární choroby

Léčba testosteronem nezvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění de novo. V případě preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění je však třeba mít na paměti nebezpečí vzniku polycytémie a pravidelně kontrolovat krevní obraz. Indukce erytropoézy, následné zvýšení viskozity krve a snížení cerebrální perfuze se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody se týká hlavně pacientů nad 50 let s arteriosklerózou mozkových cév (11). U pacientů s již existující polycytémií, významnou arteriosklerózou či městnavým srdečním selháním je třeba léčbu testosteronem odložit.

Karcinom jater a karcinom prsu u mužů

Další tumory, u kterých se předpokládala závislost na hladině androgenů, jsou primární jaterní karcinom a karcinom prsu. Karcinom prsu u mužů je vzácné onemocnění představující méně než 1% ze všech zhoubných nádorů u mužů. Studie zatím nepotvrzují významnou souvislost substituční léčby testosteronem a vzniku karcinomu prsu, ale počty pacientů jsou velmi malé. V současné chvíli je u pacientů s karcinomem prsu substituce testosteronem kontraindikována. Vliv substituční léčby testosteronem na vznik karcinomu jater nebyl prokázán a doporučení Evropské urologické asociace ani Mezinárodní andrologické společnosti (ISA) v současné době jaterní karcinom jako kontraindikaci neuvádějí.

Syndrom spánkové apnoe

Vliv léčby testosteronem na vznik či zhoršení spánkové apnoe nebyl dosud prokázán. Spánková apnoe tedy není kontraindikací k substituční léčbě testosteronem (15).

Plánované otcoství

Při substituční terapii nastává suprese hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy, suprese produkce autologního testosteronu a suprese spermiogeneze. Chybné podávání příliš vysokých substitučních dávek testosteronu při poruchách spermiogeneze a snížených sérových hladinách testosteronu je kontraproduktivní. Je možné se v praxi setkat s pacienty, kteří po substituční terapii dojdou od oligoastenozoospermie k azoospermii (11).

Lékové formy

V tabulce je shrnut současný stav registrace a dostupnosti jednotlivých preparátů v České republice. Toho času jsou tedy k dispozici pouze dva preparáty: Undestor a Nebido (tabulka 3).

Perorální podání

Pro perorální podání se používá ester testosteronu – testosteron undekanoát. Ze střev je účinná látka absorbována do lymfatického systému, čímž se vyhne inaktivaci při prvním průchodu játry. V plazmě je poté hydrolýzou z undekanoátu uvolněn testosteron. Lék je třeba užívat s jídlem obsahujícím tuky. Zvýšená hladina testosteronu v plazmě přetrvává asi 8 hodin, proto je obvyklé dávkování 2–3× denně. Jako počáteční dávka se obvykle doporučuje 120–160 mg denně po dobu 2–3 týdnů. Následné dávkování (40–120 mg denně) má být určeno na základě klinické odpovědi během prvních 3 týdnů léčby. Následující parametry hodnotíme před zahájením léčby a ve čtvrtletních intervalech po dobu prvních 12 měsíců, později jednou ročně: digitální rektální vyšetření prostaty a hladina PSA k vyloučení subklinického karcinomu prostaty, hematokrit a hemoglobin k vyloučení polycytémie. Testosteron-undekanoát existuje též v depotní intramuskulární formě.

Transdermální podání

K transdermálnímu použití existují testosteronové náplasti či gely. Jejich výhodou je dosahování stabilních terapeutických hladin. V případě náplasti je možné imitovat cirkadiální výkyvy v hladinách sérového testosteronu. Vzhledem k farmakokinetice by měly být náplasti aplikovány denně ve večerních hodinách a zůstat nalepeny alespoň 20 hodin.

Gelové preparáty jsou založeny na hydroalcoholových nosičích. Mají větší variabilitu vstřebávání u jednotlivých pacientů a dávku je nutné pečlivě titrovat. Za dodržení jednoduchých doporučení je přenos účinné látky na jinou osobu málo pravděpodobný.

Nejčastějším nežádoucím účinkem transdermálních preparátů je kožní podráždění v místě aplikace.

Intramuskulární podání

Pro intramuskulární podání lze použít některé estery testosteronu buď v monoterapii či jejich směsi. Pro dlouhodobou léčbu je vhodný depotní testosteron-undekanoát s intervalem podání jednou za 12–14 týdnů. Testosteron-cypionát či enantát jsou též bezpečné látky, které však mají kratší dobu účinku, vyžadující podávání každé

2–3 týdny. Při dlouhodobé léčbě se u nich vyskytuje fluktuace sérových hladin testosteronu od vysokých k subnormálním hodnotám, což může vést k výkyvům v klinické odezvě.

Sublinguální a bukalní podání

Tablety k sublinguálnímu či bukalnímu podání jsou dobře tolerovanou alternativou k perorálním preparátům s intervalem podání 1 či 2× za 24 h. Nejčastějším nežádoucím účinkem bývá podráždění sliznice úst.

Implantáty

Význam subdermálních implantabilních peletek významně klesl s nástupem dlouhodobě účinkujících intramuskulárních preparátů. Obvyklá dávka je 3–5 peletek po 200 mg testosteronu s nutností další implantace za 4–6 měsíců. Časté nežádoucí účinky jsou infekce a extruze peletky.

Klomifen-citrát

Klomifen-citrát je slabý antagonist estrogenního receptoru. Kompetitivní bloádou estrogenních receptorů v hypotalamu zabírá estradiolu (vzniklému aromatizací testosteronu) v negativní zpětné vazbě vedoucí ke snížené produkci gonadotropinů. To vede ke vzestupu tvorby gonadotropinů a následně LH i FSH. Výsledkem je zvýšená spermatogeneze a produkce testosteronu ve varlatech. V ČR je přípravek registrován v případě mužů pouze k podpoře spermiogeneze. Dle některých studií by se však klomifen mohl stát alternativou či doplňkem substituční léčby testosteronem (16).

Sledování pacienta

Dle doporučení ISA, ISSAM a EAU: klinické kontroly vyšetření s hodnocením subjektivního a objek-

tivního efektu; digitální rektální vyšetření a stanovení PSA v 1. roce léčby po 3 měsících, dále po jednom roce; ve stejném rytmu též hodnocení hematokritu, metabolismu lipidů a hormonální vyšetření. Kostní denzitometrie je přínosná každé 2 roky.

Závěr

Odpovědi na otázky androgenní substituce se postupem času zpřesňují a jsou nastavovány nové trendy. Protože se problematika mužského hypogonadismu a jeho léčby dostává pozvolna do širokého povědomí praktických lékařů i specialistů, je nutné zdůraznit význam správné indikace a načasování léčby a upozornit na možné nežádoucí účinky, riziko polycytémie a kontraindikace substituční terapie u karcinomu prostaty, prsu, jater a prolaktinomu. V současnosti jsou možnosti českých lékařů v předepisování přípravků s testosteronem omezeny pouze na 2 léky (Undestor, Nebido). Nicméně je dobré vědět i o možnostech a nevýhodách ostatních lékových forem. Přínos substituční léčby androgeny je dnes již zřejmý. Jedná se o léčbu dlouhodobou a je nutné brát v úvahu vzácná, leč možná rizika terapie.

Literatura

1. Zámečník L. Praktická andrologie dospělých. Praha: Mladá Fronta, 2010: 50.
2. Crawford ED, et al. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU International*. 6. Jun 2007; 100(3): 509–513.
3. Kawaciuk I. Substituce testosteronu u stárnoucích hypogonadálních mužů. *Interní med*. 2002; 1: 7–9.
4. Isidori AM, Greco EA, Aversa A. Androgen deficiency and hormone replacement therapy. *BJU International*. 2005; (96): 212–216.
5. Pühse G, Secker A, Kemper S, Hertle L, Kliesch S. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl*. 2011; 34(5 Pt2): e351–357.
6. Kulkarni ML, Balaji MD, Kulkarni AM, Sushanth S, Kulkarni BM. Kallmann's syndrome. *Indian J Pediatr*. 2007; 74(12): 1113–1115.

7. FC Wu A, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010; 363: 123–135.

8. Saad F, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. November 2011; 165(5): 675–685.

9. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4335–4343.

10. Lunenfeld B, Saad F, Hoels CE. ISA, ISSAM and EAU recommendation for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2005; 8, 2: 59–74.

11. Kubiček V. Substituční terapie androgeny. *Via pract*. 2009; 6(5): 211–214.

12. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur. Urol*. 2009; 55(1): 121–130.

13. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol*. 2004; 46: 285–294.

14. Ko YH, Moon DG, Du Geon, Moon KH. Testosterone Replacement Alone for Testosterone Deficiency Syndrome Improves Moderate Lower Urinary Tract Symptoms: One Year Follow-Up. *J Mens Health*. 2013; 31(1): 47–52.

15. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*. 2007; 4, 5: 1241–1246.

16. Shabsigh A, et al. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med*. 2005; 2, 5: 716–721.

Článek přijat redakcí: 11. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Otakar Štanc

Urologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 81 Praha-Libeň
o.stanc@gmail.com