

Terapie testosteronem v ambulanci urologa

MUDr. Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s.r.o., Ostrava

V současné době, kdy obecně dochází k prodlužování délky života, narůstají také požadavky na zvyšování jeho kvality. Hladiny testosteronu nízké pro daný věk muže mohou být spojeny se subjektivně vnímaným dyskomfortem, sexuální dysfunkcí a vyšším kardiovaskulárním rizikem. Na základě subjektivních obtíží pacienta a hladin testosteronu, může být zahájena substituční terapie testosteronem (TRT).

Klíčová slova: testosteron, kvalita života, kardiovaskulární riziko, substituční terapie testosteronem.

Testosterone replacement therapy in daily urological practise

Currently, when there is a general increase in life expectancy, demands on improving its quality have increased. Low levels of testosterone in a man of a given age may be associated with subjectively perceived discomfort, sexual dysfunction and cardiovascular risk. Based on patient's subjective symptoms and testosterone levels, testosterone replacement therapy (TRT) may be initiated.

Key words: testosterone, quality of life, cardiovascular risk, testosterone replacement therapy.

Úvod

Vzhledem k dostupným informacím, bohužel i komerčního charakteru, ohledně deficitu testosteronu u muže a jeho možných projevech se stále více pacientů obrací s tímto na svého lékaře. Je logické, že vzhledem k tomu, že je testosteron produkován z 95 % varlaty, osloví pacienti převážně urologa, méně často pak praktického lékaře a endokrinologa. Z toho vyplývá, že ambulantní urolog by měl být s touto problematikou seznámen a v indikovaných případech zahájit TRT.

Etiopatogeneze

Při rozdělení hypogonadismu se vychází z místa postižení hypotalamo-hypofyzární-gonadální osy (tabulka 1). V případě postižení samotné tkáně varlat hovoříme o primárním hypogonadismu (tabulka 2). U dysfunkce hypotalamu a hypofýzy, při normální funkci varlat, se jedná o sekundární hypogonadismus (tabulka 3). Samozřejmě zde přichází v úvahu i kombinace obou patogenetických mechanismů a jedná se tedy o hypogonadismus smíšený. Za samostatnou skupinu lze považovat

tzv. pozdně nastupující hypogonadismus (LOH – Late Onset Hypogonadismus), kdy po ukončení pohlavního vývoje dochází k poklesu hladin testosteronu. Přehled hypogonadismů viz. tabulka 1 (1–12).

Klinický obraz

Klinický obraz hypogonadismu vzniklého prepubertálně je závažnější, spojený s eunuchoidním habitem a mnohdy nevratným postižením. Postpubertálně vzniklý hypogonadismus může mít nenápadný klinický obraz, ale i výrazné změny v oblasti psychické, sexuální, tělesné a metabolické. V každém případě je třeba zdůraznit, že deficit testosteronu není spojen pouze s přítomnou sexuální dysfunkcí, jak bývá mnohdy bagatelizováno, ale výrazně může ovlivňovat životní komfort a délku přežití (tabulka 4) (1, 2, 13, 14, 15, 16).

Diagnostika

Pro diagnózu hypogonadismu je důležitá anamnéza, klinický obraz a laboratorní vyšetření.

Nezbytná jsou tato laboratorní vyšetření: krevní obraz, PSA, testosteron celkový, volný, LH a prolaktin, eventuálně SHBG, pokud nemáme k dispozici fT. Subjektivní obtíže pacienta lze kvantifikovat pomocí dotazníku AMS (Aging Male Rating Scale). Pro diagnózu hypogonadismu jsou stěžejní plazmatické hodnoty testosteronu. Stanovuje se hladina celkového testosteronu (TT), zahrnující testosteron volný (fT) a vázaný na albumin, které představují biologicky aktivní testosteron uplatňující se ve tkáních a biologicky neaktivní testosteron vázaný na SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). Hodnoty TT u dospělého muže pod 12,1 nmol/l jsou považovány za známky hypogonadismu. Pro upřesnění diagnózy využíváme stanovení hladiny volného testosteronu fT, kde se uvádějí hladiny pod 243 pmol/l signifikantní pro hypogonadismus. Jako alternativu lze vypočítat index volného testosteronu (FTI) z hladiny celkového testosteronu a SHBG. Hodnocení hladin fT, zejména v mezinárodním kontextu, je problematické. Literaturou uváděné hodnoty jsou stanoveny pomocí rovnovážné dialýzy. Tato metoda je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Aleš Horák, andropharm@seznam.cz
ANDROPHARM medical, s.r.o., Urologicko-andrologická ambulance
Opavská 6 192, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(2): 73–76
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2017

Tab. 1. Rozdělení a charakteristika hypogonadismu (1)

Primární hypogonadismus
Označovaný jako hypergonadotropní hypogonadismus Abnormality varlat Nízké hladiny testosteronu Zvýšené hladiny gonadotropinů Porucha spermatogeneze
Sekundární hypogonadismus
Označovaný jako hypogonadotropní nebo normogonadotropní hypogonadismus Poruchy se nacházejí nad úrovní varlat Snížená stimulace gonadotropiny normálních varlat Nízké hladiny testosteronu Nízké nebo na dolní hranici normálu hladiny gonadotropinů Porucha spermatogeneze
Smišený hypogonadismus
Kombinovaná porucha varlat nebo hypotalamo-hypofyzární osy Nízké hladiny testosteronu Variabilní hladiny gonadotropinů Porucha spermatogeneze
Late-onset hypogonadismus
Definován jako hypogonadismus u dospělých mužů, kteří prodělali normální pubertální vývoj a mají sekundární pohlavní znaky Nejčastěji sekundární nebo smíšený hypogonadismus

Tab. 2. Primární hypogonadismy (1)

Onemocnění	Komentář
Klinefelterův syndrom	47, XXY karyotype; manifestace 1 z 500 mužů
Testikulární nádory	Manifestace 12 z 100 000 mužů; 25 % pacientů má deficit testosteronu po léčbě
Maldescenční nebo ektopické varlata	Porucha sestupu varlat; 85 % idiopatická
Orchitida	Virová nebo nespecifická orchitida
Získaná anorchie	Chirurgické odstranění pro trauma, tumor, torze, zánět, iatrogenní
Sekundární testikulární dysfunkce	Léky, drogy, toxiny, systémová onemocnění
Testikulární atrofie	Idiopatická nebo na základě konkrétních příčin
Kongenitální anorchie	Na základě genové mutace různých genů
Gonadální dysgeneze (pruhovité gonády)	Na základě genové mutace různých genů
46, XX mužský syndrom	Prevalence 1 na 10 000–20 000
47, XYY syndrom	Prevalence 1 na 2 000
Noonanův syndrom	Prevalence 1 na 1 000 až 1 na 5 000; genetický původ
Inhibující mutace LH receptoru, hypoplazie Leydigových buněk	Prevalence 1 na 1 000 000 až 1 na 20 000

Tab. 3. Sekundární hypogonadismy (1)

Onemocnění	Komentář
Kallmannův syndrom	Spojená s deficitem GnRH a anosmií, geneticky determinováno; prevalence 1 na 10 000
Prader-Willi syndrom	Kongenitální porucha GnRH sekrece; prevalence 1 na 10 000
GnRH receptor mutace/deficit	Kongenitální
Kongenitální adrenální hypoplazie s hypogonadotropním hypogonadismem	X-chromozom recesivní onemocnění; prevalence 1 na 12 500
Hypopituitarismus	Možné stavy po radioterapii, traumatu, infekci, hemochromatóza, vaskulární insuficience, vrozený
Pituitární adenomy	Hormonálně aktivní i neaktivní adenomy; metastázy do oblasti hypofýzy
Hyperprolaktinémie	Léky indukovaná hyperprolaktinémie, prolaktinomy, chronické renální selhání, hypothyreóza
Sekundární GnRH deficit	Stav vyvolaný léky, drogami, toxiny, systémová onemocnění, abusus alkoholu, obezita, diabetes II. typu

však v ČR velmi obtížně dostupná a využívá se proto radioimunanalýzy, která však poskytuje diametrálně odlišné výsledky a musíme se tedy řídit referenčními hodnotami dané laboratoře.

Pro diagnózu hypogonadismu jsou nezbytná nejméně dvě nezávislá standardizovaná vyšetření hladin testosteronu, vzhledem k jejich možnému kolísání v čase a vlivem celkového stavu pacienta.

Odběr krve se provádí dopoledne maximálně do 11. hodiny, vzhledem k cirkadiánnímu rytmu sekrece testosteronu (2, 17, 18, 19, 20).

Terapie

Pokud pacient splňuje kritéria diagnózy hypogonadismu, nemá žádné kontraindikace TRT a má zájem o tuto léčbu, je nutné zvolit vhodný způsob dle pacientových představ, compliance a finančních možností (tabulka 5).

Perorální formou testosteronu je testosteron undekanoát (UNDESTOR®). Výhodou je nízká cena a dobrá tolerance. Podmínkou dosažení požadovaných hladin testosteronu je při užití tablety současný příjem stravy obsahující tuky, vzhledem k mechanismu vstřebávání testosteronu undekanoátu z tenkého střeva cestou lymfatických cév. Tento mechanismus by měl obejít předčasnou metabolizaci testosteronu v játrech při vstřebání přes portální systém. Nevýhodou perorální TRT je nutnost dodržení pravidelnosti užití medikace ve 12hodinových intervalech a zejména zcela nepředvídatelné a nekonstantní vstřebávání testosteronu do krevního řečiště odrážející se v jeho následných plazmatických hladinách. V současné době je UNDESTOR® v ČR dlouhodobě nedostupný.

Další možností TRT je intramuskulární aplikace testosteronu. V tomto případě lze použít krátkodobě působící preparát Sustanon®, který je směsí esterů testosteronu s postupnou metabolizací. Preparát se aplikuje, dle zjištěných plazmatických hladin, co 2–3 týdny. Nevýhodou je relativně častá aplikace intramuskulární injekce a kolísání hladin mezi injekcemi, výhodou je nízká nákladovost pro pacienta.

Pro intramuskulární aplikaci lze využít také dlouhodobě působící preparát testosteron undekanoát (NEBIDO®). Aplikuje se obvykle v intervalu 2–3 měsíců. V tomto případě je pokles plazmatických hladin plynulejší. Náklady pro pacienta jsou vzhledem k Sustanonu poněkud vyšší. Hlavní nevýhodou je však samotná injekce 4 ml olejového roztoku do gluteální oblasti. Nezbytná je striktní intramuskulární pomalá aplikace, která je mnohdy bolestivá. V literatuře jsou dokonce popisovány případy tukové embolie. U dlouhodobě působících injekčních preparátů je také relativní nevýhodou dlouhý biologický poločas v případě eventuálního vzniku CaP během TRT. Kolísání plazmatických hladin testosteronu u injekčních forem aplikace je mnohdy subjektivně vnímáno i samotnými pacienty.

Obr. 1. Úprava příznaků hypogonadismu v čase při TRT (20)**Tab. 6.** Doporučení pro follow-up dle EAU (2)

Odpověď na TRT by měla být vyšetřena ve 3., 6. a 12. měsíci po zahájení terapie a následně jednou ročně.
Hematokrit by měl být vyšetřen ve 3., 6., 12. měsíci po zahájení terapie a následně jednou ročně. Dávka testosteronu by měla být snížena nebo terapie přerušena pokud hematokrit přesáhne hodnotu 0,54.
Prostata by měla být vyšetřena prostřednictvím PSA a DRE před zahájením terapie, během follow-up PSA ve 3., 6. a 12. měsíci, následně 1x ročně.
Muži s kardiovaskulárními onemocněními by měli být vyšetřeni na kardiovaskulární symptomy před zahájením léčby. Během TRT by měl být pacient bedlivě klinicky sledován a hodnocen.

Tab. 7. Nežádoucí příznaky TRT (17)

Nežádoucí příznaky TRT
Erytrocytóza
Prostatické změny
Otoky končetin a zhoršení chronického srdečního selhání
Snížená spermatogeneze a infertilita
Akné, zvýšená mastnost kůže
Zmenšení objemu varlat
Nežádoucí příznaky s nízkým průkazem asociace s TRT
Citlivost prsou
Indukce/zhoršení obstrukční spánkové apnoe
Gynekomastie
Růst karcinomu prsu
Mušský typ alopecie

Poslední dostupnou možností TRT je transdermální aplikace testosteronu ve formě gelu (TESTIM®, ANDROGEL®). Gel je nezbytné nanášet ve 24hodinových intervalech nejčastěji v oblasti ramen nebo laterální stěny břicha. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo během 4–6 hodin. Tento způsob TRT vede k dosažení optimálních plazmatických hladin TTa fT s imitací přirozeného cirkadiálního rytmu. Nevýhodou je zde vyšší cena, nutnost pravidelné aplikace gelu a nemožnost se během doby vstřebávání umýt, což pro řadu mužů není zcela akceptabilní. Uvádí se také riziko eventuálního transdermálního přenosu testosteronu na partnerku a dítě. Nicméně TRT ve formě transdermálního gelu je preferována odbornými společnostmi a to díky

tomu, že zde nedochází k opakovanému stavu hypertestosteronemie, jako u injekčních forem aplikace, která bývá asociována s následným zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (18–22).

Dispenzarizace

Pacient s TRT musí být samozřejmě adekvátně dispenzarizován. V tomto případě se řídíme Guidelins EAU (tabulka 6). Ve stanovených intervalech, eventuálně kratších s ohledem na věk a zdravotní stav pacienta, je nutné zkontrolovat klinický stav pacienta, laboratorní hodnoty TT, fT, PSA a krevního obrazu. Při TRT je třeba u některých pacientů počítat s možnou elevací PSA, nejčastěji v případě, kdy byla výchozí hodnota TT pod 8 nmol/l. Dle guidelines je indikováno přerušování TRT a provedení TRUS a biopsie prostaty. Na základě vlastních dlouhodobých zkušeností z praxe, potvrzujících saturační teorii o vztahu testosteronu a tkáně prostaty, není třeba propagovat panice. Pokud není současně suspektní nález DRE, stačí TRT přerušit a s odstupem cca 3 měsíců provést kontrolní vyšetření PSA. Obvykle totiž PSA klesne přibližně na výchozí hodnoty. Pokud tomu tak není, je nutné provést TRUS a punkci prostaty. Při poklesu PSA je možné, po poučení a se souhlasem pacienta, v TRT pokračovat se zvýšenou opatrností, při akceptování zvýšené hodnoty PSA, jako dosaženého plató, při nasycení prostaty testosteronem (23). Dalším důležitým kontrolova-

Tab. 4. Nejčastější příznaky nedostatku testosteronu (1)

Opoždění puberty	Erektální 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	Inzulínová rezistence a DM 2. typu
Pokles kostní denzity (osteoporóza)	Zhoršení kognitivních funkcí
Pokles sexuální touhy a aktivity	

Tab. 5. Kontraindikace léčby testosteronem (2)

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

ným parametrem je hematokrit. Testosteron vede ke stimulaci erytropoézy, s následným zvýšením hematokritu. Dle doporučení EAU je překročení hodnoty hematokritu 0,54 důvodem ke snížení dávky nebo prodloužení intervalu aplikace testosteronu. Vysoké hodnoty hematokritu vedou ke zvýšené krevní viskozitě s rizikem tromboembolických komplikací. K takovému nárůstu hematokritu většinou dochází při nadlimitních hodnotách testosteronu při TRT, nejčastěji díky výkyvům hladin u injekčních preparátů. Právě tato skutečnost může být zodpovědná za zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění uváděných v souvislosti s TRT. Proto jsou odbornými společnostmi preferovány krátkodobě působící preparáty, u kterých nedochází k takovému výraznému kolísání hladin testosteronu s výskytem nadlimitních hodnot.

Při hodnocení klinického stavu je třeba si uvědomit a informovat pacienta, že hypogonadismus je chronický stav a úprava jeho klinických projevů probíhá v řádu týdnů až měsíců, viz. obrázek 1 (2, 18, 19, 20).

Nežádoucí příznaky

Při TRT se mohou objevit velmi sporadické nežádoucí příznaky. Kromě zmíněné erytrocytózy, elevace PSA a inhibice spermiogeneze, lze i při běžném příjmu stravy a tekutin počítat

s určitým nárůstem tělesné hmotnosti v důsledku zvýšené retence iontů a vody v organismu. Další uváděné nežádoucí příznaky bývají sporadické, jejich kauzální souvislost s TRT není jednoznačná, nicméně je třeba je vést v paritnosti (tabulka 7). Ohledně kardiiovaskulární bezpečnosti TRT byl již publikován přehledný článek v tomto časopisu v roce 2016. Při dodržení EAU guidelines a nepřekračování doporučených hladin testosteronu je naopak riziko kardiiovaskulárních onemocnění menší a délka

života delší (16, 17, 24, 25). Vznik karcinomu prostaty (CaP) v souvislosti s TRT nebyl prokázán a při dodržení guidelines pro follow-up lze zahájit TRT i u pacientů s úspěšně vyléčeným CaP po chirurgické léčbě nebo aktinoterapii (2, 20, 23).

Závěr

Je nezbytné, aby byl ambulantní urolog seznámen s problematikou hypogonadismu a možnostmi jeho řešení. Pokud se jedná o kom-

plikovanější formy hypogonadismu, zejména v rámci různých vrozených syndromů, kde je mnohdy smíšený hormonální defekt, lze se na postupu domluvit společně s endokrinologem. Nejčastěji se vyskytujícím hypogonadismem v ambulanci urologa je LOH, který by měl být při dodržení EAU Guidelines s individuálním přístupem k pacientovi bez větších problémů urologem zvládnutelný.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Randevo HS, Davison RM, Bouloux PMG. Endocrinology In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I. Textbook of erectile dysfunction. Isis Medical Media Oxford 1999: 89–104.
2. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism [online]. Dostupný z <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>.
3. Horák A. Androgenní deficit u stárnoucích mužů a ilustráční kazuistika. Urol List 2006; 4(1): 2–5.
4. Verner AA. The Male Climacteric. JAMA 1939; 112: 1441–1443.
5. Kaufmann JM, Vermeulen A. Declining Gonadal Function in Elderly Men. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1997; 11: 289–309.
6. Vermeulen A, Kaufman JM. Editorial: Role of the Hypothalomo-pituitary. Function in the Hypoandrogenism of Healthy Aging. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1226 A–C.
7. Vermeulen A. The Male Climacterium. Ann Med 1993; 25: 531–534.
8. Stárka L. Pohled endokrinologa na mužské stárnutí. Andrologie 2000; 2: 1–10.
9. Kubiček V. Hormonální prostředí stárnoucího muže a hormonální substituční terapie. Andrologie 2000; 2: 22–28.
10. Doleček R. Endocrine Profile Of the Aging (old) Man. Results of a 15-Year Study. Abstract From the First Congress of the FEMS. Pratur 2000: 189–211.
11. Davidson JM, Chen JJ, Grapo L, et al. Hormonal Changes and Sexual Function in Aging Men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 71–77.

12. Jockenhövel F, Kaufman JM, Mickisch GH, et al. The good, the bad, and the unknown of late – onset hypogonadism: the urological perspective. JMHG 2005; 3: 292–301.
13. Otakar Š. Substituční léčba testosteronem hypogonadálních mužů. Urol. praxi 2015; 16(1): 12–15.
14. 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.
15. Sharma R, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men [online]. Dostupný z <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv346> 2706–2715
16. Horák A. Substituční terapie testosteronem a kardiiovaskulární riziko. Urol. praxi, 2016, 17(1): 23–26.
17. Burns-Cox N, Gingell JC. Erectile dysfunction: Endocrinological therapies, risks and benefits of treatment, Endocrinology. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I. Textbook of erectile dysfunction. Isis Medical Media Oxford 1999: 327–344.
18. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late – onset hypogonadism in males (Official Recommendations of ISSA). Aging Male 2002; 5: 74–86.
19. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late – onset hypogonadism in males official recommendations of ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 2005; 48: 1–4.
20. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommen-

- dations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men [online]. Dostupné z http://www.issam.ch/guidelines_art.
21. Kubiček V. Racionální substituční terapie androgeny u muže. Andrologie 2000; 1(Suppl): 3–9.
22. Kubiček V. Nové léky v andrologii. Urol. praxi 2016; 17(2): 79–83.
23. Khera M, Adaikan C, Buvat J, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth international Consultation for sexual medicine (ICSM 2015). J Sex Med 2016; 13: 1787–1804.
24. Morgentaler A. Testosterone Therapy and Cardiovascular Risks [online]. Dostupný z <http://www.prizmhealthonline.com/lms/mod/page/view.php?id=196>
25. Testosteron – Výbor PRAC nepotvrdil zvýšené riziko kardiiovaskulárních nežádoucích účinků [online]. Dostupný z <http://www.sukl.cz/testosteron-vybor-prac-nepotvrdil-zvysene-riziko>
26. Nieschlag E. Testosterone Replacement Therapy: Something Old, Something New. Clin Endocrin 1996; 45: 261–262.
27. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. Aging Male 2004; 7: 1–7.
28. 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.

KOMENTÁŘ

PŘIPOMÍNKA REDAKCE

MZd reagovalo na nedostupnost přípravku Undestor a vydalo souhlas s použitím neregistrovaného léčivého přípravku **pms-TESTOSTERONE cps. (testosteron undecanoas) 100×40 mg**, výrobce PROCAPS SA, Kolumbie. Léčivý přípravek je možné distribuovat do 31. 12. 2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, ošetřující lékař je povinen informovat pacienta o skutečnosti, že je mu předepsán neregistrovaný léčivý přípravek v rámci specifického léčebného programu. Podmínky úhrady i indikace podání LP jsou obdobné přípravku Undestor.

MUDr. Michaela Matoušková