Androgenní deficit u mužů a jeho léčba testosteronem v praxi

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM
Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha
Iscare, Praha

Autor v článku podává informaci o diagnostice mužského hypogonadismu a praktické léčbě testosteronem, včetně nejnovějších doporučení k léčbě a sledování pacientů podle Evropské urologické společnosti.

Klíčová slova: hypogonadismus, testosteron, androgeny.

Androgen deficiency in men and its treatment with testosterone in practice

The author provides information on the diagnosis of male hypogonadism and practical testosterone replacement treatment – including the latest guidelines for the treatment and monitoring of patients according to the European Association of Urology.

Key words: hypogonadism, testosterone, androgens.

Úvod a definice

Androgeny hrají zásadní roli při vývoji a udržování mužských reprodukčních a sexuálních funkcí, jsou důležité pro erytropoézu, svalovou a kostní hmotu, a také kognitivní funkce. Nízká úroveň cirkulujících androgenů in utero může způsobit poruchy pohlavního vývoje mužů, což vede k vrozeným abnormalitám mužského reprodukčního systému (testikulární dysfunkce, poruchy sestupu varlat a hypospadie). V průběhu života to může mít za následek snížení mužské fertility, sexuální dysfunkce, snížení množství svalové hmoty, patologii mineralizace kostí, poruchu metabolismu tuků a kognitivní dysfunkce a mohou přispět k vývoji nádorů varlat. Hladina testosteronu se s věkem snižuje: rizikové faktory pro vznik hypogonadismu u dospělých jsou: obezita, chronická onemocnění a špatný celkový zdravotní stav.

Mužský hypogonadismus – nedostatek testosteronu (testosterone deficiency – TD) je klinický syndrom způsobený nedostatkem androgenů, který může nepříznivě postihovat více orgánových systémů a zhoršovat kvalitu života (1). Diagnóza mužského hypogonadismu zahrnuje jak klinické příznaky, tak biochemické známky nedostatku testosteronu (2). Stejné příznaky jsou známy u poruch jako např. Klinefelterův syndrom, Kallmannův syndrom, poruchy funkce hypofýzy nebo varlat, stejně jako u mužů s idiopatickými, metabolickými nebo iatrogenními stavy s nedostatkem testosteronu (3). Ačkoliv je klinický význam hypogonadismu v České republice u dospělých mužů stále více uznáván, jeho prevalence v obecné populaci je podhodnocena. Velký počet mužů s hypogonadismem zůstává nediagnostikovaný a neléčený.

Epidemiologie

Protože by měla být diagnóza TD potvrzena biochemicky a má být doprovázena klinickými příznaky, neexistují oficiální údaje o incidenci tohoto syndromu; je však zřejmé, že postihuje velký počet starších mužů, nikoli však všechny. Hypogonadismus je častější u starších muži, u mužů s obezitou, u osob s komorbiditami a u mužů se špatným zdravotním stavem. U mužů ve středním věku se incidence biochemického hypogonadismu pohybuje od 2,1 do 12,8 %. Výskyt nízkého testosteronu a symptomy hypogonadismu u mužů ve věku 40–79 let je v rozmezí od 2,1 do 5,7 % (4, 5).

Etiopatogeneze

Do skupiny androgenů patří anabolika testosteron a příbuzné C19-steroidy. U muže jsou nezbytné pro průběh některých stadií spermatogeneze, pro vývoj a funkci mužského genitálu, druhotných pohlavních žláz a znaků. K přirozeným endogenním androgenům u člověka patří (podle stoupající účinnosti v organismu): dehydroepiandrosteronsulfát (DHEA-S), dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, testosteron a také ***dihydrotestosteron***. Nejúčinnějším endogenním androgenem je dihydrotestosteron – je hlavním androgenem kůže, ledvin a zevního genitálu. ***Testosteron*** je pak hlavním andro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, libor.zamecnik@vfn.cz
Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(2): 72–79
Článek přijat redakcí: 5. 5. 2020
Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2020

Tab. 1. *Specifické příznaky spojené s TD (1)*

	Příznaky sexuální	Příznaky fyzikální	Příznaky psychologické
Více specifické	Snížení libida Erektilní dysfunkce Snížení počtu ranních/spontánních erekcí	Snížená výdrž při fyzické aktivitě Obtížná chůze > 1 km Zhoršení možnosti pohybu	Zhoršení a výkyvy nálady Snížená motivace Únava
Méně specifické	Snížená frekvence pohlavních styků a masturbace Opožděná ejakulace	Návaly horka Snížená energie Snížená fyzická síla/funkce/aktivita	Poruchy koncentrace nebo mnemotechnické obtíže Poruchy spánku

genem svalů, centrálního nervového systému a spermatogeneze.

Denní sekrece testosteronu bývá udávána ve velmi širokém rozmezí 5–10 mg/d, nadledviny svou produkcí toto množství zvyšují asi o 5 %. V dospělosti se u mužů pohybují jeho hodnoty v séru v poměrně širokém rozmezí mezi 8 a 35 nmol/l (ve varleti je koncentrace testosteronu až 100× vyšší). Diurnální změny hladiny se vyznačují nejvyšší hladinou ráno před probuzením, metabolismus testosteronu je velmi rychlý. Vrcholu tvorby všech sexuálních steroidních hormonů je dosahováno v první polovině třetí dekády života, pak klesá zejména tvorba nadledvinového dehydroepiandrosteronu. U mužů s narůstajícím věkem hladiny pozvolna klesají (od 30. roku věku asi o 1 % ročně). Část mužské populace (15–20 %) si uchovává hodnoty kolujícího testosteronu na výši referenčních hodnot ze třetí dekády až do vysokého věku.

Působení androgenů

Hypogonadismus je výsledkem poruchy vývoje či funkce varlat nebo je způsoben narušením jedné nebo několika úrovní osy hypothalamus-hypofýza-varle. Receptory pro androgeny jsou téměř ve všech tkáních. Účinek je závislý na dávce. Ukazatelem stavu „androgenizace" jsou kůže a kožní adnexa. Obvykle prvním důsledkem zvýšené hladiny nebo citlivosti k androgenům je tvorba akné, dalším zvýšené ochlupení v určitých lokalitách: obličej, linea alba, pubické ochlupení, hruď a stehna. Známkou již dosti vysoké hladiny androgenizace je pak tzv. androgenní alopecie.

Klinický obraz

Většina zdrojů popisuje velkou variabilitu v nálezech u pacientů s TD, a to jak kvantitativní, tak v časovém průběhu změn. Příznaky bývají často nespecifické, některé mohou být dominující, jiné nemusí být vůbec vyjádřeny. Přehled příznaků je uveden v tabulce 1.

Funkční hypogonadismus

Hypogonadismus u diabetu 2. typu

U mužů s diabetem 2. typu (DM2) existuje poměrně vysoký výskyt hypogonadismu (6). Porucha erekce u mužů s DM2 je asi v 70 %, ale může být dána i jinou etiologií či kombinací rizikových faktorů (vaskulopatie, neuropatie, medikace, psychické faktory), hypogonadismus se udává u 30 % mužů s DM2. Inzulinová rezistence je nedostatkem mužských hormonů zhoršována. Pacienti s diabetem 2. typu a nízkou hladinou testosteronu mají nižší hladinu hemoglobinu. Nedostatek testosteronu je spojen s nepříznivým profilem kardiovaskulárního rizika a léčba může zlepšit inzulinovou rezistenci a kontrolu glykémie, snížit množství tělesného tuku, obvod pasu, hladinu celkového a LDL-cholesterolu. Tyto výhody však nejsou v současné době zásadním důvodem pro léčbu testosteronem ***(TRT – testosterone replacement therapy)*** u mužů s DM2, ale může být výhodou, pokud se spojí s léčbou sexuální dysfunkce např. inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (7).

Hypogonadismus u obezity

Souvislost nízkých hodnot testosteronu a hypogonadotropního hypogonadismu je známa více než 40 let (8). Obtíže se týkají nejen dospělých mužů, ale i obézních pubescentů a mladých mužů po pubertě. Obezita je obvykle spojena s vyšší hladinou zánětlivých cytokinů, které jsou produkovány adipocyty. Interleukin-6 a TNF-alfa redukují GnRH (gonadotropiny uvolňující releasing hormon) a LH (luteinizační hormon) produkované hypotalamem a hypofýzou, a to může vést ke snížené hladině testosteronu. V tukové tkáni také, díky aromatáze, dochází ke konverzi testosteronu na estradiol, k supresi gonadotropní osy a snížení hladiny testosteronu a volného testosteronu.

Hypogonadismus a metabolický syndrom

Součástí tzv. metabolického syndromu (MetS) jsou: abdominální obezita (obvykle hodnocena obvodem pasu), dyslipidemie, vysoký krevní tlak a vyšší hodnota lačné glykemie. Nízká hladina testosteronu je u mužů s metabolickým syndromem často přítomna a ještě častější je při současné přítomnosti DM2. Hladina celkového testosteronu závisí významně na hladině SHBG (sexuální hormony vážící globulin) a tato hladina je u nemocných s diabetem a metabolickým syndromem nižší. Biologická účinnost testosteronu je dána volnou frakcí a frakcí vázanou na albumin – biologicky dostupný testosteron. Inzulin inhibuje syntézu SHBG v játrech, a to se podílí na jeho nízké hladině u obezity a diabetu 2. typu. Hladina celkového testosteronu má proto menší fyziologický význam než hladina testosteronu volného nebo biologicky aktivního. Hladina SHBG může vznik diabetu 2. typu nebo metabolického syndromu tedy i předpovídat.

Diagnostika

Dříve používané dotazníky (St. Louis University ADAM – Androgen Decline in the Aging Male Questionnaire, AMS dotazník) nejsou obecně doporučovány, mají nízkou specifitu a ani vysoké skóre nevypovídá o event. přítomnosti TD při následném biochemickém vyšetření (9). Rizikovými faktory pro výskyt hypogonadismu (častěji než věk sám o sobě) jsou chronická onemocnění. Je třeba provést celkové vyšetření s hodnocením kardiovaskulárního systému, známek periferního obstrukčního arteriálního postižení, hodnocení distribuce tělesného tuku, vyšetření genitálu – varlata, penis, digitální rektální vyšetření, palpační vyšetření prsů, hodnocení androgenizace organismu.

Farmakokinetika androgenů

Androgeny (vyjma DHEA-sulfátu) jsou vyplavovány do krve jako volné steroidy, kde kolují jednak ve volné formě (2 %), jednak vázané na proteiny plazmy (albumin, orosomukoid; 68 %), a s poměrně silnou vazbou na SHBG (30 %). Ten váže jen androgeny a estrogeny – estradiol, testosteron a dihydrotestosteron.

Aktuálně účinné jsou jen nevázané androgeny, kterých jsou za normálních podmínek jenom asi 1–2 %. Proto je účelné zjišťovat buď přímo volný testosteron (fT) a dihydrotestoste-

Tab. 2. *Preparáty k TRT, jejich forma a dávka podání*

Cesta podání	Účinná látka	Dávka	Frekvence podání
Injekční	*T propionát*	*10–25 mg*	*2× týdně*
	T cypionát	*50–250 mg*	*1×/2–4 týdny*
	T enantát	*50–250 mg*	*1×/2–4 týdny*
	Směs esterů T	250 mg	1×/3 týdny
	T undekanoát	1 000 mg	1×/10–14 týdnů
Perorální	T undekanoát	40–80 mg	2× denně
	Mesterolon	*75–150 mg*	*1× denně*
Bukální	*T bukální systém*	*30 mg*	*2× denně*
Transdermální	*T náplast*	*5 mg*	*1–2× denně*
	T gel	50–100 mg	1× denně
Subkutánní	*T krystalické pelety*	*600 mg*	*1× / 16–26 týdnů*

Kurzivou jsou uvedeny lékové formy v ČR nedostupné.

ron, nebo používat vypočtený index volných androgenů (Free Androgen Index – FAI):

FAI = (celkový testosteron / SHBG) × 100

Pod pojmem biologicky dostupný testosteron (bT) se zase rozumí volný hormon spolu s testosteronem vázaným volnější vazbou na albumin (v podstatě celkový testosteron minus na SHBG vázaný hormon).

Laboratorní diagnóza

K potvrzení diagnózy je nezbytné nejlépe opakované laboratorní vyšetření (minimálně dvě hodnoty), které má potvrdit snížení hladiny testosteronu. Odběr krve k získání séra by se měl provádět dopoledne mezi 7. a 11. hodinou, protože je tím omezen rozptyl hodnot daný jejich denním kolísáním. Pro laboratorní diagnostiku se doporučuje stanovení celkového testosteronu. Stanovení volného testosteronu, biologicky aktivního testosteronu nebo výpočet volného testosteronu či indexu volných androgenů z údajů o celkovém testosteronu a SHBG může pomoci tam, kde se celkový testosteron pohyboval v šedé zóně, tj. mezi cca 8 a 12 nmol/l – tedy tam, kde nekoreluje relativně vyšší hladina celkového testosteronu oproti vyjádřeným klinickým příznakům.

Při hodnocení laboratorních nálezů je vhodné vědět, že nejsou stanoveny všeobecně akceptované limity pro dolní hranici normy. Důležité je hodnocení a interpretace lékařem.

V roce 2005 Vermeulen navrhl následující hodnoty jako zásadní pro diagnózu TD (10):

- celkový testosteron < 11 nmol/l,
- volný testosteron < 0,225 nmol/l (2–3 %),
- biologicky dostupný testosteron méně než 5,3 nmol/l (54–71 %).

Pro referenční rozmezí se však nadále vychází z hodnot získaných u mužů v optimálním reprodukčním období, nikoli podle hodnot adjustovaných na věk, jak byly navrženy Mohrem a kol. (11). Podle výsledků těchto autorů by měl být věkově specifický práh celkového testosteronu pro hypogonadismus u mužů ve věku 40–50 let pod 8,7 nmol/l, mezi 50 a 60 lety 7,5 nmol/l, mezi 60 a 70 lety 6,8 nmol/l a mezi 70 a 80 lety 5,4 nmol/l.

Bylo ale dosaženo všeobecné shody v tom, že hodnoty tT nad 12 nmol/l (4 ng/ml) nebo fT nad 250 pmol/l nevyžadují substituci. Podobně bylo dosaženo konsenzu o tom, že hodnoty tT pod 8 mmol/l, resp. fT pod 200 pmol/l, vyžadují substituci. Vzhledem k tomu, že symptomy nedostatku testosteronu jsou manifestní při hladinách tT 8–12 nmol/l, není důvod u těchto pacientů nepřistoupit k léčbě.

Farmakoterapie TD

Cíle hormonální substituční terapie androgeny (TRT):

- zlepšení symptomů nedostatku testosteronu,
- nastavení a udržení stabilních fyziologických koncentrací celkového a biologicky dostupného testosteronu a jeho hlavních metabolitů dihydrotestosteronu a estradiolu,
- dosažení terapeutických cílů s minimem vedlejších účinků.

V rámci TRT rozlišujeme terapii ***kauzální*** a ***symptomatickou***. Kauzální terapie snížené hladiny androgenů směřuje k obnovení jejich vlastní produkce. Substituce hormonální testikulární aktivity může být v podobě netlumící hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osu dočasnou součástí terapie restituční, anebo je samostatnou formou terapie. V tomto případě je nutno ji od začátku považovat za terapii trvalou, vyžadující stálou dispenzarizaci pacienta (a to především tam, kde restituční terapie nemá dobrý efekt, a také tam, kde stav a věk pacienta vyžadují hormonální substituci proto, abychom předešli vývoji patologických změn z nedostatku androgenů (12)).

K dispozici jsou přípravky s testosteronem nebo jeho estery k injekční, transdermální, orální aplikaci (tabulka 2). Všechny jsou účinné a bezpečné, ale protože někdy při výskytu nežádoucích účinků (zejména zvýšeného hematokritu nebo při podezření na karcinom prostaty) je třeba léčbu urychleně změnit nebo ukončit, doporučuje se alespoň na začátku léčby dávat přednost přípravkům s krátkodobou účinností před přípravky dlouhodobými.

Perorální přípravky (13)

Testosteron undekanoát

Jedna tobolka obsahuje 40 mg testosteron undekanoátu, což odpovídá 23,5 mg testosteronu. Po perorálním podání přípravku je významná část léčivé látky testosteron undekanoát absorbována spolu s lipofilním rozpouštědlem ze střev do lymfatického systému, čímž se vyhne inaktivaci při prvním průchodu játry. Preparát se musí užívat s normálním jídlem nebo snídaní, aby se zajistila dostatečná absorpce. Biologická dostupnost je kolem 7 %. Z lymfatické soustavy je testosteron undekanoát uvolňován do plazmy a hydrolyzován na testosteron. Jednorázové podání 80–160 mg přípravku vyvolá klinicky signifikantní zvýšení celkové plazmatické hladiny testosteronu s maximem přibližně 40 nmol/l (C_{max}), jehož se dosáhne přibližně 4–5 hodin (t_{max}) po podání. Zvýšená plazmatická hladina testosteronu přetrvává po dobu nejméně 8 hodin.

Léčba hypogonadálních mužů undekanoátem obnovuje, v závislosti na dávce, celkový a biologicky dostupný sérový testosteron na hladiny v normálním rozmezí. Výsledkem léčby je také zvýšení koncentrace DHT, estradiolu (E2) v séru, stejně jako snížení hladiny SHBG, LH a FSH. Léčba zvyšuje denzitu kostní hmoty, nárůst svalové hmoty a snižuje hmotu tukové tkáně. Léčba také zlepšuje pohlavní funkce včetně libida a erektilní funkce. Léčba v závislosti na dávce snižuje hladiny LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje hladinu hemoglobinu a hematokrit, přičemž nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní změny jaterních enzymů a PSA (prostatický specifický antigen).

INZERCE

Tab. 3. *Výhody a nevýhody transdermálního podání testosteronu*

Výhody	Nevýhody
Snadná aplikace	Možnost přenosu na jinou osobu
Dostupnost velké plochy kůže pro aplikaci	Lokální iritace kůže (zvláště u náplastí)
Stabilní a dlouhodobé uvolňování testosteronu do krve	Elevace DHT díky vysoké expresi 5alfa reduktázy v kůži)
Bez negativního efektu na jaterní tkáň	Různý stupeň absorpce
Podobnost přirozenému cyklu sekrece testoteronu	

DHT – dihydrotestosteron

Jako počáteční dávka (u dospělých, vč. populace seniorů) se obvykle doporučuje 120–160 mg denně po dobu 2–3 týdnů. Následné dávkování (40–120 mg denně) by mělo být určeno na základě klinické odpovědi během prvních týdnů léčby.

Praktické poznámky k léčbě

- U hypogonadálních diabetiků bývá při užívání androgenů zaznamenáno zlepšení glukózové tolerance a/nebo snížení hladiny glukózy v krvi. Může se tedy snižovat potřeba inzulinu nebo jiných antidiabetik.
- Vysoké dávky androgenů mohou zvyšovat antikoagulační účinky kumarinových léčiv. Proto je během léčby nutno sledovat protrombinový čas a v případě potřeby se musí snížit dávka antikoagulancia.
- Současné podávání testosteronu s ACTH (adrenokortikotropní hormon) nebo kortikosteroidy může zvýšit tvorbu edému; proto se tyto léčivé látky musí podávat s opatrností, zvláště u pacientů se srdečním nebo jaterním onemocněním nebo u pacientů s predispozicí ke tvorbě edémů.
- Androgeny mohou snižovat hladiny tyroxin vázajícího globulinu, což může vést ke snížení celkové hladiny T4 v séru a zvýšení zpětného vychytávání T3 a T4. Hladiny volných tyroidálních hormonů však zůstávají nezměněné, přičemž žádný klinický důkaz tyroidální dysfunkce neexistuje.
- U chlapců s konstitučním opožděním růstu a puberty léčba testosteron undekanoátem akceleruje růst a indukuje vývoj sekundárních pohlavních znaků.

Specializace předepisujícího lékaře: urologie, dětská urologie, urogynekologií, sexuologie, klinická onkologie, dětská onkologie a hematologie, radiační onkologie a onkogynekologie a endokrinologie.

Vykazovací limit: Přípravek s preskripčním omezením je oprávněn předepsat k úhradě zdravotní pojišťovnou pouze lékař se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v preskripčním omezení, který má pro tuto specializovanou způsobilost uzavřenu se zdravotní pojišťovnou smlouvu o poskytování předmětné zdravotní služby, nebo jím písemně pověřený jiný lékař.

Transdermální přípravky (13)

Transdermální přípravky dostupné v ČR – gely v dávkovačích

V současné době jsou k dispozici ***gely v dávkovačích s rozdílnou jednotlivou dávkou testosteronu***:

1. gel s testosteronem s 16,2 mg/g gelu – gel na jedno stlačení pumpy obsahuje 20,25 mg testosteronu.

Doporučená dávka je množství gelu vydané dvěma stlačeními pumpy (tj. 40,5 mg testosteronu) aplikovaných jednou denně přibližně ve stejnou dobu, přednostně ráno. Denní dávku musí lékař upravovat v závislosti na klinických nebo laboratorních výsledcích jednotlivého pacienta. Nesmí přesáhnout čtyři stlačení pumpy neboli 81 mg testosteronu denně. Úprava dávkování by se měla provádět ve zvýšení o jednu dávku gelu aplikovaného pumpou.

2. gel s testosteronem s 20 mg/g gelu – gel na jedno stlačení pumpy obsahuje 23 mg testosteronu. Poskytuje vyšší biologickou dostupnost testosteronu při menším objemu gelu.

Doporučená zahajovací dávka přípravku je 23 mg testosteronu (jedno stlačení pumpy) aplikovaná jednou denně. K zajištění správného dávkování je třeba pravidelně měřit hladiny testosteronu v séru a dávka se má titrovat tak, aby byly udržovány eugonadální hladiny testosteronu v séru. Maximální doporučená dávka je 69 mg testosteronu denně, což odpovídá třem stlačením pumpy. Gel se aplikuje pomocí aplikátoru jednou denně přibližně ve stejnou dobu, aplikátor se použije k rozetření gelu rovnoměrně po maximální ploše povrchu horní části jedné paže a ramene, přičemž se má dbát na to, aby se gel nedostal na ruce.

Výhody a nevýhody transdermálního podání shrnuje tabulka 3.

U preparátů, které ***nejsou*** hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, není omezení předepisujícího lékaře ani vykazovací limit, u preparátů s částečnou úhradou je omezení níže uvedené. Prostředky částečně ze zdravotního pojištění ***hrazené*** mají níže uvedená omezení.

Specializace předepisujícího lékaře a vykazovací limit: obdobný jako u perorálních přípravků.

Možnost přenosu testosteronu

Při neopatrnosti může být testosteronový gel přenesen kontaktem z kůže na kůži jiné osoby. Při opakovaném kožním kontaktu to může mít za následek zvýšení hladiny testosteronu v séru a možné nežádoucí účinky (např. vzrůst ochlupení na obličeji nebo na těle, prohloubení hlasu, nepravidelnosti menstruačního cyklu) – tedy nechtěnou androgenizaci. Lékař by měl pacienta pečlivě upozornit na rizika přenosu testosteronu a poučit ho o bezpečnostních opatřeních.

Injekční přípravky (13)

Krátkodobě působící preparáty

Jde o směs esterů testosteronu v olejovém roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje v 1 ml oleje 250 mg těchto látek: testosteron propionát 30 mg, testosteron fenylpropionát 60 mg, testosteron isokapronát 60 mg a testosteron dekanoát 100 mg. Celkový obsah testosteronu v 1 ml je 176 mg. Obvykle je dostačující jedna injekce o objemu 1 ml jedenkrát za tři týdny.

Směs obsahuje čtyři estery testosteronu s rozdílným trváním účinku. Estery jsou hydrolyzovány na přirozený testosteron, jakmile vstoupí do oběhu. Jednotlivá dávka přípravku vede ke zvýšení celkové plazmatické hladiny testosteronu s maximem hodnot přibližně 70 nmol/l (C_{max}), které je dosaženo přibližně za 24–48 hodin (t_{max}) po podání. Plazmatické hladiny testosteronu se vrátí k dolní hranici normálního rozmezí u mužů přibližně za 21 dnů. V in vitro testech se testosteron projevuje vysokou (přes 97 %) nespecifickou vazbou na plazmatické bílkoviny a globulin vázající pohlavní hormony. Testosteron je metabolizován na dihydrotestosteron a estradiol,

Tab. 4. *Preparáty aktuálně dostupné v ČR*

Přípravek	Účinná látka	Způsob podání	Dávkování
Perorální			
UNDESTOR	testosteronundekanoát	cps. 40 mg/cps.	3–4 cps. na den
Injekční			
SUSTANON	směs esterů testosteronu	inj. 250 mg, i. m.	1 amp. na 3 týdny
NEBIDO	testosteronundekanoát	inj. 1 000 mg, i. m.	1 amp. na 10–14 týdnů
Transdermální			
ANDROGEL	testosteron	16,2 mg/g gelu	1,25 g gelu = 20,25 mg testosteronu (1 stlačení pumpy)
TESTAVAN	testosteron	20 mg/g gelu	1,25 ml gelu (1,15 g) = 23 mg testosteronu (1 stlačení pumpy)

které se dále metabolizují normálními cestami. Vylučování probíhá hlavně močí ve formě konjugátů etiocholanolonu a androsteronu.

Specializace předepisujícího lékaře: urologie, dětská urologie, urogynekologie, sexuologie, klinická onkologie, dětská onkologie a hematologie, radiační onkologie a onkogynekologie, gynekologie a porodnictví, dětská gynekologie a endokrinologie.

Vykazovací limit: Přípravek, který lékař vzhledem k jeho charakteru podává při výkonu ambulantní péče, se označí v rozhodnutí symbolem „A". Takový přípravek se účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek. Je-li to s ohledem na účinnost a bezpečnost přípravku nebo s ohledem na veřejný zájem účelné, vykazování přípravku se symbolem „A" se omezí na lékaře se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v rozhodnutí.

Dlouhodobě působící (depotní) přípravky

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje testosteroni undecanoas 250 mg, což odpovídá testosteronum 157,9 mg. Jedna ampulka/lahvička se 4 ml injekčního roztoku obsahuje testosteroni undecanoas 1 000 mg, což odpovídá testosteronum 631,5 mg.

Jedna ampule odpovídající 1 000 mg testosteron undekanoátu se aplikuje jednou za 10 až 14 týdnů. Tato frekvence injekcí postačuje k udržení dostatečných hladin testosteronu a nevede k jeho akumulaci. Před zahájením a v úvodu léčby je třeba stanovit sérové hladiny testosteronu. V závislosti na sérových hladinách testosteronu a klinických příznacích lze interval mezi prvními dvěma injekcemi na rozdíl od doporučeného udržovacího intervalu 10 až 14 týdnů zkrátit na minimálních 6 týdnů. Touto úvodní dávkou lze rychleji docílit dostatečných rovnovážných hladin testosteronu. Intervaly mezi injekcemi by měly být v doporučeném rozmezí 10 až 14 týdnů. Při udržovací terapii je nezbytné pečlivé sledování sérových hladin testosteronu. Doporučovány jsou pravidelné kontroly sérových hladin testosteronu. Odběry je třeba provádět na konci intervalu mezi injekcemi a s ohledem na klinické příznaky. Sérové hladiny testosteronu by měly být v dolní třetině referenčního rozmezí. Sérové hladiny pod dolní hranicí normy naznačují nutnost zkrácení intervalu mezi injekcemi. V případě vysokých sérových hladin je třeba zvážit prodloužení intervalu mezi injekcemi.

Injekce se musí aplikovat velmi pomalu (po více než dvě minuty). Je určena pouze k intramuskulárnímu podání. Je třeba dbát na to, aby byla injekce aplikována hluboko do hýžďového svalu, v souladu s obvyklými postupy při aplikaci intramuskulárních injekcí. Tuková mikroembolie plic může ve vzácných případech vést k příznakům jako je kašel, dušnost, malátnost, nadměrné pocení, bolest na hrudníku, závrať, parestezie nebo synkopa. Tyto reakce se mohou objevit během injekce nebo bezprostředně po ní a jsou reverzibilní. Aby bylo zavčasu možno rozpoznat známky a příznaky tukové mikroembolie plic, musí být pacient během aplikace injekce a těsně po ní sledován. Léčba je obvykle podpůrná, např. podání kyslíku.

Specializace předepisujícího lékaře a vykazovací limit: obdobné jaké u krátkodobě působících preparátů.

Celkový souhrn přípravků dostupných na trhu v ČR podává tabulka 4.

Kontraindikace, nežádoucí účinky a rizika léčby testosteronem

Stále nejsou k dispozici dostatečné údaje o tom, jakých hladin sérového testosteronu má být při léčbě k maximu účinku a bezpečnosti dosaženo. Přesto se doporučuje dosáhnout hodnot ve středu nebo v dolní polovině referenčních hodnot pro mladé muže. Léčba by však měla být vedena tak, aby nedocházelo k překročení fyziologických hodnot kolujícího testosteronu v delších časových úsecích.

Kontraindikace k TRT androgeny u muže (1)

Absolutní

- karcinom prostaty – lokálně pokročilý nebo metastatický nádor
- karcinom prsu
- infertilita (plánování koncepce)
- hematokrit ≥ 0,54
- dekompenzované či špatně kompenzované městnavé srdeční selhání s retencí tekutin

Relativní

- IPSS > 19 (International Prostate Symptom Score)
- hematokrit 0,48–50
- rodinná anamnéza s údajem trombofilních stavů

Nežádoucí účinky TRT

Indukce erytropoézy, a tím zvýšení viskozity krve, snížení cerebrální perfuze a riziko cévní mozkové příhody se týká hlavně pacientů nad 50 let s přítomnou aterosklerózou mozkových cév (kuřáci, muži s vysokou hladinou cholesterolu). Pečlivé sledování hematokritu (polycytemie), hodnot metabolismu krevních lipidů a cholesterolu během léčby umožňuje včas detegovat nežádoucí změny a úpravou dávky jim zabránit.

U mužů, kteří trpí erytrocytózou s hematokritem vyšším než 54 %, neléčenou spánkovou apnoí nebo neléčeným srdečním městnáním, by léčba testosteronem neměla být zahajována před vyléčením těchto stavů. Erytrocytóza se rozvíjí zvlášť při léčbě injekčními přípravky. Proto by u těchto pacientů měla být zajištěna hematologická kontrola před nasazením, pak za 3–4 měsíce a pak 12 měsíců po zahájení léčby.

Určitý stupeň retence sodíku je obvyklým průvodním jevem u TRT androgeny, ale množství retinovaného sodíku je obvykle velmi nízké. Závažnější retence extracelulární tekutiny a natria se může objevit u pacientů s městnavým srdečním selháním a renálním selháním, kdy

se mohou objevit otoky. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr mezi prospěchem a rizikem léčby.

Rizika léčby TRT

Příznaky dolních močových cest (LUTS)/benigní hyperplazie prostaty (BHP)

Nejdiskutovanější otázkou je asi vliv terapie androgeny na androgen-dependentní vývoj prostaty – hlavně na benigní hyperplazii a karcinom. Přibližně jeden z pěti mužů s BHP má nízký testosteron. Je znám vztah mezi LUTS/BHP, zvýšením BMI a nízkou hladinou testosteronu (14). V současné době neexistují žádné důkazy o tom, že se TRT buď zvyšuje riziko BHP nebo přispívá ke zhoršení LUTS (15). Naopak, omezený počet studií uvádí, že se TRT zlepšuje LUTS u hypogonadálních mužů (16). Benigní hyperplazie prostaty tedy není kontraindikací k substituční terapii testosteronem. Při těžké obstrukci má být nejdříve vyřešena obstrukce.

Karcinom prostaty

K terapii karcinomu prostaty se užívá androgenní deprivace, z toho však nelze soudit, že androgeny vyvolávají karcinom prostaty. Díky novým důkazům nebylo prokázáno, že by substituce testosteronem zvyšovala riziko vzniku karcinomu prostaty, ani to, že by testosteron měl vliv na konverzi subklinické formy karcinomu prostaty na klinicky odhalitelný karcinom. V roce 2009 popsal Morgentaler tzv. saturační model, podle kterého je vztah mezi endogenním testosteronem a karcinomem prostaty limitován – tedy, že existuje určitý saturační bod, kdy narůstající koncentrace testosteronu již nepředstavuje vyšší riziko karcinomu prostaty (17). Analýza údajů z 18 prospektivních studií (více než 3 000 případů a 6 000 kontrol) nenalezla žádnou významnou souvislost mezi koncentracemi testosteronu v séru a rizikem nádoru prostaty (18). Meta-analýza neprokázala významnou souvislost mezi TRT a výskytem karcinomu prostaty nebo potřebou biopsie prostaty ve srovnání s placebem (19).

Vzhledem k tomu, že kontraindikace (zvláště při závažném podezření na karcinom prostaty) se může náhle vyvinout během léčby androgeny, což vyžaduje rychlé přerušení terapie, je výhodné u starších mužů dávat přednost krátkodobě působícím přípravkům (v ČR je dostupná perorální, injekční a transdermální forma) před dlouhodobě působícími formami léčiv, která vytvářejí v organismu depozita (intramuskulární).

Kardiovaskulární riziko

Ačkoli některé studie naznačovaly zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků u mužů léčených testosteronem, literární údaje nejsou v tomto ohledu konzistentní. Pokud se vezmou v úvahu všechny dostupné údaje, tvrzení o zvýšeném kardiovaskulárním riziku u uživatelů testosteronu zůstává slabý a nejednoznačný. Substituční léčba testosteronem by měla být zahájena, pouze pokud byl deficit potvrzen přítomností klinických příznaků a zároveň biochemickými testy. Hladina testosteronu by poté měla být v průběhu léčby pravidelně monitorována. Dále by měly být také pravidelně sledovány hodnoty hemoglobinu, hematokrit, jaterní funkce a lipidový profil.

U pacientů trpících závažnou srdeční, jaterní nebo ledvinovou nedostatečností nebo ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované rozvojem edému s nebo bez městnavého srdečního selhání. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena. Opatrnost je také na místě u pacientů s hypertenzí, jelikož testosteron může zvyšovat krevní tlak.

Některé studie údajně prokazovaly zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků u mužů léčených testosteronem. Šlo především o potencionální riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků, konkrétně o infarkt myokardu u mužů léčených testosteronem a majících v anamnéze onemocnění srdce (20, 21). Jiné studie však důkazy ohledně souvislosti mezi testosteronem a kardiovaskulárními riziky nepotvrdily. Je potřeba provedení dalších studií, které by se tomuto tématu věnovaly. Kardiovaskulární bezpečnost testosteronu je i nadále pečlivě sledována a výsledky probíhajících studií budou zahrnuty do příštího přehodnocení přínosů a rizik.

Souhrn pro TRT v praxi

- Věk pacienta není sám o sobě kontraindikací k substituční terapii testosteronem, jsou-li vyloučeny kontraindikace.
- Z hlediska užitku léčby pro pacienta a bezpečnosti terapie je třeba zvážit hodnoty optimálních sérových hladin, kterých je možné léčbou dosáhnout, v současnosti jsou doporučovány sérové hladiny adekvátní hladinám mužů mladšího až středního věku,

Doporučení pro léčbu mužů testosteronem (TRT) (1)
1. Před zahájením TRT provést vyšetření prostaty a prsů, hematologické vyšetření (KO), základní zhodnocení kardiovaskulárního systému.
2. Posoudit kardiovaskulární rizikové faktory před začátkem léčby testosteronem a optimalizovat sekundární prevenci u mužů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním.
3. Během TRT monitorovat hladinu testosteronu, PSA, hematokrit a hemoglobin.
4. Lze léčit muže s hypogonadismem a existujícím kardiovaskulárním onemocněním, žilním tromboembolismem nebo chronickým srdečním selháním, které však vyžadují opatrnou léčbu testosteronem a pečlivé sledování s klinickým hodnocením, hladinou hematokritu (nejvýše 0,54) a hladinou testosteronu udržované v hladině přizpůsobené co nejlépe pro věku.
5. Léčba testosteronem může být (s opatrností) nabídnuta mužům se symptomatickým hypogonadismem, i když jsou (nejméně jeden rok) po chirurgické léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jsou v remisi onemocnění (***MAJÍ***: nulové PSA, ***NEMAJÍ*** abnormální rektální vyšetření, kostní/viscerální metastázy): léčba by měla být omezena na pacienty s nízkým rizikem recidivujícího karcinomu prostaty (tj. Gleason skóre < 8, patologický stupeň pT1-2, předoperační PSA < 10 ng/ml).

Nejnovější doporučení pro sledování pacientů léčených testosteronem (TRT) (1)
1. Odpověď na TRT (klinické symptomy) by měla být vyšetřena ve 3., 6. a 12. měsíci po zahájení terapie a následně jednou ročně.
2. Obvod pasu a krevní tlak by měl být měřen ve 3., 6. a 12. měsíci po zahájení terapie a následně 1× ročně.
3. Prostata by měla být vyšetřena prostřednictvím PSA a DRE před zahájením terapie, PSA během follow-up ve 3., 6. a 12. měsíci, následně 1× ročně.
4. Hematokrit, hladina testosteronu by měl být vyšetřena ve 3., 6., 12. měsíci po zahájení terapie a následně 1× ročně. Dávka testosteronu by měla být snížena, nebo terapie přerušena, pokud hematokrit přesáhne hodnotu 0,54.
5. Vyšetření lipidového spektra a glykemie – v 6., 12. měsíci po zahájení terapie a následně 1× ročně.
6. 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.

které mají být terapeutickým cílem (22); je nutno vyhnout se dosažení suprafyziologických hodnot.

- Udržení cirkadiánního rytmu sérových hladin testosteronu se zdá být žádoucí, ale průkazné informace svědčící pro či proti udržení cirkadiánního rytmu při terapii nejsou k dispozici.
- K dispozici nejsou žádné průkazné informace o přínosu substituce DHT (dihydrotestosteronem) u stárnoucích mužů ani jinými androgenními preparáty (DHEA a DHEA-S, androstendiol a androstendion).
- Choriový gonadotropin (hCG) stimuluje produkci testosteronu v Leydigových buňkách, ale u starších mužů o poznání méně než u mužů mladších; vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečné informace o pozitivních účincích a vedlejších účincích terapie hCG u starších mužů, nelze tuto terapii k řešení TD doporučit.
- Zvýšení sérových hladin testosteronu vede obvykle ke zlepšení nálady (mood) a celkového stavu (well-being); pokud se ale objeví negativní subjektivní efekt (na chování a pocity), je nutná úprava dávkování nebo přerušení terapie.
- Léčba testosteronem může být (s opatrností) nabídnuta mužům se symptomatickým hypogonadismem, i když jsou (nejméně jeden rok) po chirurgické léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a jsou v remisi (viz doporučení výše).

Závěr

Současné diagnostické a terapeutické možnosti dovolují racionální terapii hypogonadismu. K dispozici jsou nehepatotoxické perorální preparáty testosteronu, které obcházejí portální řečiště resorpcí přes lymfatický systém, a nehepatotoxické estery pro intramuskulární podání.

Depotní intramuskulární (a v budoucnu snad i v ČR subdermální) preparáty mají své výhody i nevýhody. Gelová forma je díky stabilním hladinám testosteronu (a také díky možnosti flexibilně ukončit léčbu) s výhodou u rizikových pacientů.

Základem terapie musí být adekvátní diagnostika a klinická rozvaha, která se týká nejen aktuálního stavu pacienta, ale i perspektivy a budoucnosti jeho fyzického, mentálního a sociálního stavu. Lékař indikující tuto terapii má mít dostatečné znalosti a musí adekvátně rozumět farmakokinetice, výhodám a nevýhodám jednotlivých léčebných postupů.

Zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Salonia A, Bettocchi C, J. C, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, dostupné na www.uroweb.org. 2020.
2. Khera M, Adaikan G, 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(12): 1787–1804.
3. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male 2015; 18(1): 5–15.
4. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(7): 2737–2745.
5. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(10): 3870–3877.
6. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. Diabetes Care 2007; 30(4): 911–917.
7. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G, et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83(3): 344–351.
8. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45(6): 1211–1219.
9. Hanus M, Matouskova M, Starka L, et al. Hormonal homeostasis in a group of 216 aging Czech males and correlation with responses to a questionnaire of the University of St Louis. Aging Male 2006; 9(2): 103–110.
10. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. J Endocrinol Invest 2005; 28(Suppl. 3): 28–31.
11. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62(1): 64–73.
12. Zámečník L. Androgenní deficit u mužů In: Zámečník L, ed. Moderní farmakoterapie v urologii Praha: Grada; 2019: 133–157.
13. Oficiální web SÚKL: informace o lécích http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
14. Kim JW, Oh MM, Yoon CY, et al. Nocturnal polyuria and decreased serum testosterone: is there an association in men with lower urinary tract symptoms? Int J Urol 2014; 21(5): 518–523.
15. Pearl JA, Berhanu D, Francois N, et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. J Urol 2013; 190(5): 1828–1833.
16. Yassin DJ, El Douaihy Y, Yassin AA, et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. World J Urol 2014; 32(4): 1049–1054.
17. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol 2009; 55(2): 310–320.
18. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 2008; 100(3): 170–183.
19. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(6): 2560–2575.
20. Vigen R, O'Donnell CI, Baron 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.
21. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med 2013; 11: 108.
22. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 2005; 48(1): 1–4.