

Hormonální substituční terapie u stárnoucích mužů

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Cílem přehledu je upozornit na některé aktuální otázky a současné názory, které se týkají substituční léčby mužského hypogonadizmu s pozdním nástupem a na doporučení, která se nedávno objevila v této oblasti. Stručně jsou zmíněny závěry některých současných směrnic pro léčbu testosteronem u stárnoucích mužů a stanoviska vypracovaná společně Mezinárodní společností pro studium stárnoucího muže (ISSAM), Mezinárodní společností pro andrologii (ISA) a Evropskou urologickou společností (EAU) k problematice výzkumu, diagnostiky, léčby a monitorování mužského hypogonadizmu s pozdním nástupem.

Klíčová slova: testosteron, náhradní léčba, prostata, vedlejší účinky.

Hormone replacement therapy of aging men

The aim of the study was to review actual problems and recent findings in diagnosis and treatment of male late-onset hypogonadism and guidelines, which appeared recently. Conclusions of present guidelines for testosterone treatment of hypogonadism of aging males and the joint statements of the International society of study of aging male ISSAM, International society of andrology ISA, and European association for Urology EAU for investigation, diagnosis, treatment and monitoring of male late-onset hypogonadism.

Key words: testosterone, substitution therapy, prostate, side effects.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(5): 264–268

Úvod

Opakovaně prokázaná skutečnost, že se zvyšujícím se věkem u mužů stoupá prevalence takových hodnot kolujícího testosteronu, které u mladých mužů jsou jednoznačně považovány za nedostatečné, vedly k zavedení pojmu hypogonadismus s pozdním nástupem a k řadě studií o jeho léčbě androgeny a hledáním přínosu i rizik této léčby.

Hypogonadismus s pozdním nástupem (LOH, late-onset hypogonadism) postihuje vysoké procento starších mužů, nikoli však všechny. Vedle známého demografického poměrného zastoupení vyšších věkových skupin v populaci je závažné také zjištění, že sekulární trendy poklesu zásobení androgeny (1, 2, 3) se projevují nejzřetelněji právě na mužích vyšší věkové kategorie. Lze proto očekávat, že s postupem doby se andropauza, jak je někdy LOH označován, bude svými důsledky dotýkat stále většího podílu mužské populace. Androgenní nedostatečnost vede ke zhoršení kvality života a postihuje funkci mnoha orgánových systémů. Uplynulé desetiletí přineslo řadu důkazů o tom, že suplementace testosteronem u mužů s LOH má mnoho příznivých účinků, ale také jistá rizika. Dlouhodobá příznivá účinnost byla prokázána zejména na tělesném složení a metabolismu kostí, zatímco průkazné údaje o příznivém vlivu testosteronu na fyzický a duševní stav starších mužů jsou zatím nedostatečné. Také otázky zvýšeného rizika onemocnění prostaty a kardiovaskulárního systému nejsou dosud definitivně zodpovězeny.

Doporučení pro diagnostiku, léčbu a monitorování LOH byla vydána Mezinárodní společností pro studium stárnoucího muže v r. 2002 (4). U nás byl vypracován návrh racionální hormonální substituční terapie androgeny ještě dříve (5, 6). Dotýkal se všech později ve světové literatuře diskutovaných dílčích problémů substituce androgeny a jistě by si zasloužil, aby se objevil v obecněji dostupném periodiku. Až v r. 2005 byla zainteresovanými společnostmi (Mezinárodní společnost pro andrologii, Evropská urologická společnost a ISSAM) ustavena skupina, která koncem r. 2008 vydala stanovisko a doporučení týkající se problematiky diagnostiky, léčby a monitorování hypogonadizmu s pozdním nástupem. Tato doporučení v prakticky shodném znění vyšla postupně v několika mezinárodních časopisech (7). Cílem tohoto přehledu je seznámit naši lékařskou veřejnost s tímto stanoviskem podle uvedených znění. V originálních směrnících (7) jsou uváděny rovněž průkazy a povaha doporučení. Pro přehlednost jsou tyto údaje vynechány a připomenuty jen tam, kde je to důležité.

Definice

Hypogonadismus s pozdním nástupem, nebo také věkově podmíněný syndrom testosternového deficitu, je klinickým a biochemickým syndromem, objevujícím se u mužů s postupujícím věkem. Je charakterizován klinickými příznaky a nedostatečnou hladinou testosteronu v séru ve srovnání s hladinami obvyklými u mladých mužů.

Klinická diagnóza

Pro klinickou diagnózu LOH vhodného pro substituční léčbu je nutná kombinace subnormální hladiny testosteronu a klinických příznaků charakteristických pro androgenní nedostatečnost, které však nejsou příliš specifické (tabulka 1). Nejčastějším příznakem LOH je nedostatečná sexuální apetence, dále erektilní dysfunkce, snížená svalová hmota a síla, zvýšený podíl tuku v tělesném složení, snížená kostní denzita a osteoporóza a snížená vitalita a nálada. Jeden nebo více příznaků a nízký celkový testosteron jsou podkladem pro stanovení diagnózy.

Dotazníky, jichž bylo vypracováno několik, nejsou doporučovány obecně, protože mají malou specifitu a ani vysoké skóre nevypovídá o hladině testosteronu (8).

Rizikovými faktory pro výskyt hypogonadizmu jsou chronická onemocnění, zejména diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc, zánětlivá kloubní onemocnění, renální onemocnění a onemocnění spjatá s HIV; dále obezita, metabolický syndrom a hemochromatóza. Tato onemocnění by měla být rozpoznána a léčena.

Laboratorní diagnóza

K potvrzení diagnózy je nezbytné nejlépe opakované laboratorní vyšetření, 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 den-

Tabulka 1. Klinické příznaky mužského hypogonadizmu s pozdním nástupem

Hlavní symptomy
■ snížené libido, erektilní dysfunkce a snížená sexuální aktivita
■ snížené spontánní (noční, ranní) erekce
■ gynekomastie nebo tlak v prsní žláze
■ prořidnutí tělesného ochlupení
■ zhoršení parametrů spermiogramu
■ snížená kostní denzita, fraktury při malém traumatu
■ snížená svalová hmota a síla
■ návaly horka, pocení
Méně specifické znaky
■ snížená životní energie, motivace, iniciativa, agresivita, sebedůvěra
■ pocit smutku, depresivní nálada, dysthymie
■ špatná koncentrace a paměť
■ poruchy spánku, zvýšená ospalost
■ mírná anemie (normochromní, normocytární)
■ zvýšený obsah tělesného tuku, vyšší BMI
■ snížená fyzická nebo pracovní výkonnost

ním 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, t.j. mezi cca 8–12 nmol/l.

Již v r. 2005 Vermeulen (9) uváděl, že za rozhodující pro LOH by měly být považovány hodnoty pod 11 nmol/l testosteronu, 0,225 nmol/l volného testosteronu a 5,3 nmol/l biologicky dostupného testosteronu, zdůrazňoval však, že hodnoty různých laboratoří se liší a že by mělo být přihlíženo k místním referenčním rozmezím. Ani v referovaném stanovisku nebyly určeny obecně přijímané dolní hranice referenčního rozmezí koncentrací celkového testosteronu, pod nimiž by mělo jít o hypogonadizmus, přiklání se však k původním hodnotám podle Vermeulena (9). Pro referenční rozmezí se nadále vychází z hodnot získaných u mužů v optimálním reprodukčním období, nikoli podle hodnot adjustovaných na věk, jak byly navrženy Mohrem a kol. (10). Podle výsledků těchto autorů by měl být věkově specifický práh celkového testosteronu pro hypogonadizmus u mužů ve věku 40–50 let pod 8,7 nmol/l, mezi 50–60 lety 7,5 nmol/l, mezi 60–70 6,8 nmol/l a mezi 70–80 lety 5,4 nmol/l. Podle všeobecného souhlasu je při hladinách celkového testosteronu nad 12 nmol/l suplementace testosteronem zbytečná. Podobně se přijímá, že při hladinách pod 8 nmol/l je substituce androgeny pro pacienta zpravidla přínosem. Při hladinách v šedé zóně

mezi 8–12 nmol/l pomůže někdy podrobnější vyšetření aktivních forem testosteronu nebo dalších androgenů a rozhodování k nasazení léčby je vedeno spíše zvážením dalších okolností, individuálním přístupem lékaře a přáním pacienta. Rozhodovací kritéria je také třeba přizpůsobit výsledkům místní laboratoře a jejím referenčním rozmezím.

Stanovení volného testosteronu nemá všeobecně přijímanou dolní hranici referenčního rozmezí, hladiny pod 225 pmol/l se však mohou považovat za nedostatečné. Stanovení biologicky dostupného testosteronu závisí výrazně na použité metodě a je třeba přihlídnout k lokálním hodnotám referenčního rozmezí.

Pomůckou k diferenciální diagnóze primárního a sekundárního hypogonadizmu může být stanovení LH a stanovení prolaktinu k vyloučení hyperprolaktinémie jako příčiny hypogonadismu (při hladinách testosteronu pod 5,2 nmol/l).

Zpřesnění metod, např. použitím spektrometrického stanovení testosteronu, rovnovážné dialýzy pro stanovení volného steroidu nebo stanovení slinného testosteronu umožňuje sice získání přesnějších laboratorních kritérií, ale je dosud příliš nákladné a není dostupné pro většinu klinických pracovišť.

Zhodnocení výsledků léčby a rozhodnutí o pokračování léčby

Léčba hypogonadizmu testosteronem má smysl tehdy, zjišťuje-li pacient nebo lékař zlepšení v některém s důležitých ukazatelů. Ke zlepšení klinických ukazatelů, např. libida a sexuálních

funkcí, by mělo dojít do 3–6 měsíců po zahájení léčby. Pro zlepšení kostní denzity je třeba delšího času. Nedostatek průkazných známek zlepšení při léčbě je důvodem k jejímu ukončení.

Tělesné složení

U mužů s hypogonadálními hodnotami testosteronu substituce androgeny snižuje množství tukové hmoty a zvyšuje netukovou hmotu. Sekundárním důsledkem těchto změn se zdá být zlepšení svalové funkce a metabolických a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Potvrzení těchto dat vyžaduje provedení větších plošných studií.

Kostní denzita a incidence fraktur

Zlepšení osteopenie, osteoporózy a kostní denzity po podání testosteronové substituce je dostatečně prokázáno, nakolik však je snižena incidence fraktur, není zatím jasno. Kontrola kostní denzity v dvouletých odstupu je doporučována tam, kde je hypogonadizmus provázen osteopenií a je léčen testosteronem.

Testosteron a sexuální funkce

U mužů, kteří si stěžují na snížené libido nebo na erektilní dysfunkci, má být vždy vyšetřena hladina celkového testosteronu. Je-li testosteron nízký, je substituce na místě. Nedojde-li k zlepšení, je nutno hledat příčinu a kauzální mechanismus dysfunkce (11). Při hraničních hodnotách testosteronu a klinických příznacích sexuální dysfunkce lze zkusit kratší, cca 3měsíční terapii a při kladné odpovědi dále sledovat pacienta k vyloučení placebo efektu. Nedojde-li ke zlepšení je vhodné léčbu ukončit. U erektilní dysfunkce byl pozorován synergismus působení androgenů a inhibitorů 5-fosfodiesterázy, není však dosud jasno, má-li se u erektilní dysfunkce hypogonadních mužů začínat androgeny, inhibitory nebo oběma přípravky najednou.

Testosteron, obezita, metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu

U hypogonadních mužů zjišťujeme často soubor příznaků charakteristický pro metabolický syndrom: obezitu, hypertenzi, dyslipidémii, porušenou glukózovou toleranci a inzulínovou rezistenci. Naopak obezita a metabolický syndrom jsou asociovány s nízkým testosteronem. Názory na vliv substituce testosteronem na metabolismus glukózy jsou dosud nejednoznačné a je proto zatím předčasné hodnotit příspěvek androgenní léčby na zlepšení ukazatelů metabolického syndromu.

Karcinom prostaty a benigní hyperplazie prostaty

Dosud nebylo prokázáno, že by substitu-
ce testosteronem zvyšovala riziko vzniku karci-
nomu prostaty (12), ani že by testosteron měl vliv
na konverzi subklinické formy karcinomu prostaty
na klinicky odhalitelný karcinom. Je však řada
jednoznačných důkazů, že testosteron může sti-
mulovat růst a zhoršovat symptomy lokálně po-
kročilého a metastazujícího karcinomu prostaty.
U mužů nad 45 let, u kterých přichází v úvahu
androgenní léčba hypogonadizmu, by tedy mělo
být pravidlem dostatečné poučení o riziku karci-
nomu a měli by být pečlivě sledováni.

Před nasazením léčby testosteronem je nut-
né ověřit riziko karcinomu prostaty minimálně
palpačním vyšetřením prostaty a stanovením
specifického prostatického antigenu (PSA)
v séru. Je na místě zvážit i další rizikové faktory
jako je věk, rodinnou anamnézu a etnické vlivy.
Ultrazvukové vyšetření prostaty nebo biopsie
se nepovažuje za nutné.

Po zahájení léčby testosteronem by měla
být prostata kontrolována po 3–6 měsících,
po 12 měsících a potom nejméně 1x ročně. Je-li
potom riziko karcinomu prostaty vyhodnoceno
jako zvýšené (DRE, PSA), mají být vyšetřeny biop-
tické vzorky prostaty odebrané pod kontrolou
ultrazvukem.

I muži s úspěšně vyléčeným karcinomem
prostaty, kteří mají závažnější symptomy andro-
genního nedostatku, mohou být kandidáty tes-
tosteronové substituce, je-li v dostatečném od-
stupu prokázáno klinicky i laboratorně, že u nich
nelze zjistit rezidua karcinomu. Nasazení tes-
tosteronové terapie je možné jen po důkladném
individuálním zvážení všech okolností, po pou-
čení pacienta a s jeho souhlasem a při zajištění
pravidelné kontroly.

I když dosud nebylo prokázáno, že by tes-
tosteron vyvolával závažné symptomy dolních
močových cest (LUTS) nebo akutní retenci moči,
je u benigní hyperplazie prostaty IPSS skóre vyšší
než 21 relativní kontraindikací léčby. Po vyléčení
obstrukce močových cest tato kontraindikace
neplatí.

Léčba a formy testosteronových přípravků

Pro testosteronovou léčbu stárnoucích mužů
mohou být použity všechny přípravky obsahu-
jící testosteron, nedoporučují se však syntetické
androgeny typu 17-metylt testosteronu, které je
pro hepatotoxicitu třeba považovat za obsolentní.
K dispozici jsou přípravky s testosteronem nebo
jeho estery k injekční (i.m. nebo s.c.), transdermál-

Tabulka 2. Testosteronové přípravky registrované v České republice

přípravek	výrobce	účinná látka	způsob podávání	dávkování
perorální				
Undestor	Organon, NL	testosteronundekanoát	cps 40 mg/cps	3 – 4 cps/d
injekční				
Agovirin depot	Biotika, SL	testosteronisobutyrát	inj. 25 mg, i. m.	1–2 amp/2 týdny
Sustanon	Organon, NL	směs esterů testosteronu	inj. 250 mg, i. m.	1 amp/3 týdny
Nebido	Schering, SRN	testosteronundekanoát	inj. 1 000 mg, i. m.	1 amp/10–14 týdnů
transdermální*				
Intrinsa*	Procter & Gamble, VB	testosteron	8,4 mg/náplast	300 µg/d
Livensa*	Procter & Gamble, VB	testosteron	8,4 mg/náplast	300 µg/d
Androgel*	Besins, FR, BG	testosteron	10 mg/g gelu	1,5 g gelu = 50 mg/d
Tostran*	Penn Pharm., VB	testosteron	20 mg/g gelu	3 g gelu = 60 mg/d
Testopatch*	Pierre Fabre, FR	testosteron	15; 22,5; 30 mg/náplast	1,2; 1,8; 2,4 mg/d

*Přípravky jsou u nás sice registrovány, ale dosud nejsou dováženy, takže transdermální aplikace testoste-
ronu na předpis u nás není dosud možná.

ní, orální a bukalní 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.

Dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje
o tom, jakých hladin sérového testosteronu má
být při léčbě k maximu účinku a bezpečnosti do-
saženo. Zatím se zdají nejvhodnějším terapeutick-
ým cílem hodnoty ve středu nebo v dolní polo-
vině referenčních hodnot pro mladé muže. Léčba
by však měla být vedena tak, aby nedocházelo
k překročení fyziologických hodnot kolujícího tes-
tosteronu v delších časových úsecích. Dosud
nebyl podán důkaz, že by bylo třeba udržovat
fyziologický cirkadiánní rytmus jeho hladin.

O potřebě substituce starších mužů dihyd-
rotestosteronem není dosud dostatek důvodů,
léčba jinými přirozenými androgeny jako je
dehydroepiandrosteron, androstendion, and-
rostendiol se nedoporučuje, stejně jako terapie
lidským choriogonadotropinem, není-li cílem
léčba infertility. I když se hladiny testosteronu
zvyšují po podání inhibitorů aromatázy, není
zatím prokázána vhodnost této léčby. Také se se-
lektivními modulátory androgenních receptorů
nemáme dosud dostatek zkušeností, aby mohly
být doporučovány jako vhodné léčivo.

Nežádoucí účinky a jejich monitorování

Léčba testosteronem je kontraindikována
u mužů s karcinomem prostaty a karcinomem

mléčné žlázy. Relativní kontraindikací je vyšší
riziko karcinomu prostaty.

U mužů, kteří trpí erytrocytózou s hemo-
kitem vyšším než 52 %, neléčenou spánkovou
apnoí nebo neléčeným srdečním městnáním
by léčba testosteronem neměla být zahajová-
na před vyléčením těchto stavů. Erytrocytóza
se rozvíjí zvláště při léčbě injekčními přípravky.
Proto by u nich měla být zajištěna před nasa-
zením léčby a pak 3–4 měsíce a pak 12 měsí-
ců po zahájení léčby hematologická kontrola.
Protože není znám kritický práh, má být dávka
androgenu upravena tak, aby hematokrit byl
udržován pod 52–55 %.

Závěr pro klinickou praxi

Je-li u starších mužů, na základě klinických
příznaků a laboratorního vyšetření prokázána
androgenní nedostatečnost, je možno po su-
plementaci testosteronem uvažovat o zlepšení
v mnoha směrech, je však nutno zvážit přínos
léčby a její rizika. Pro udržení vyrovnané hladi-
ny testosteronu se hodí nejlépe transdermální
lékové formy, ty však dosud nejsou navzdory
jejich registraci u nás dostupné. Lze však použít
osvědčené injekční přípravky. S výhodami a riziky
léčby je třeba pacienta seznámit a nemocného
sledovat. Nedojde-li ke zlepšení příznaků, má být
léčba ukončena a pacient má být vyšetřen s ohle-
dem na další možné příčiny klinických obtíží.

Literatura

1. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKin-
lay JB. A population-level decline in serum testosterone le-
vels in American men. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(1):
196–202.

2. Andersson AM, Jensen TK, Juul A, Petersen JH, Jørgensen T, Skakkebaek NE. Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4696–4705.
3. Stárka L. Aktualita v andrologické endokrinologii. *Urol. Listy* 2008; 6(4): 54–58.
4. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male.* 2002; 5(2): 74–86.
5. Kubiček V. Racionální substituční terapie androgeny pro muže. *Andrologie* 2000; 1: 2–10.
6. Kubiček V. Stárnoucí muž. *Lék Listy* 2003; 38: 15–18.
7. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159(5): 507–514, *Int J Impot Res.* 2009; 21(1): 1–8, *Int J Androl.* 2009; 32(1): 1–10, *Int J Androl.* 2009; 32(1): 1–10, *Aging Male.* 2008; 1–8.
8. Hanuš M, Matoušková M, Stárka L, Hill M. 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.
9. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28(3 Suppl): 28–31.
10. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. 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.
11. Zámečník L. Erektální dysfunkce. *Postgrad Med.* 2008; 10: 383–390.

12. Carpenter WR, Robinson WR, Godley PA. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2008; 100: 158–159.

Další literaturu k jednotlivým uvedeným otázkám je možno nalézt zejména v článcích uvedených sub 5.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav Praha
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz

