SUBSTITUCE TESTOSTERONU U STÁRNOUCÍCH HYPOGONADÁLNÍCH MUŽŮ

doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
Urologická klinika UK 2. LF Praha a FN Motol

Přibližně pětina stárnoucích mužů trpí příznaky deficitu testosteronu. Souhrnný článek se zabývá jeho diagnostikou vyplývající ze symptomatologie „PADAM" a laboratorních vyšetření. Stručně připomíná indikace k substituční léčbě testosteronem a podrobněji se zabývá jednotlivými možnostmi substituce pomocí perorálních medikamentů, intramuskulárních injekcí a transdermálních systémů a zásadami monitorování léčby. Při dodržení kontraindikací léčby byl opakovaně demonstrován její mnohostranný přínos pro stárnoucí hypogonadální muže. Obecně se jeví dlouhodobá substituční léčba jako bezpečná.
Klíčová slova: syndrom PADAM, substituce testosteronu, indikace, kontraindikace.

TESTOSTERONE SUBSTITUTION IN SENESCENT MEN
Nearly one fifth of all senescent men are suffering from testosterone deficiency symptomatology. The summary article deals with diagnostics of PADAM symptomatology and laboratory oufinding in conection with above named. In short a substitution therapy by testosterone is outpointed and some abilities of substitution by peroral medicaments helping is detailed. In the same way an intramuscular injection treatment, transdermal systems and monitoring principles are mentioned. On the view of contra-indications a multiply contribution in the case of such treatment was repeatly demonstrated in hypogonadal senescent men. Common is a long-term substitution treatment seen as trustworthy.
Key words: PADAM-syndrome, testosterone substitution, indication, contra-indication.

Úvod

Testosteron je primární androgenní hormon a jeho produkce a sekrece je konečným produktem celé řady hormonálních interakcí. Gonadotropní „releasing" hormon (GnRH) je secernován v hypotalamu a kontroluje pulzační sekreci luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) v předním laloku hypofýzy. Luteinizační hormon reguluje produkci a sekreci testosteronu v Leydigových buňkách varlat a FSH stimuluje spermatogenezi. V plazmě je testosteron vázán na albuminy, globulin vázající sexuální hormony (SHBG) a částečně i na globulin vázající kortizol. Jenom malá část testosteronu je volná. V průběhu puberty testosteron a dihydrotestosteron (DHT) zajišťují vývoj a udržování sekundárních pohlavních znaků. Testosteron zajišťuje další androgenní účinky na svaly, skelet, larynx, testes, phallus, libido a sexuální funkce a DHT má vliv na růst prostaty a maskulinizaci kůže. V dospělosti jsou testosteron a DHT potřebné pro udržení libida a potence, svalové hmoty a síly, distribuce tuku, kostní hmoty, erytropoézy, růstu prostaty a vousů a normální spermatogenezi.

Na rozdíl od žen se u stárnoucích mužů nevyskytuje náhlá zástava gonadálních funkcí a fertilita někdy perzistuje do velmi vysokého věku. Přesto s věkem postupně klesá jak endokrinní, tak exokrinní funkce varlat. V průběhu fyziologického stárnutí mezi 20 a 80 lety klesá hladina celkového testosteronu průměrně o 35 % a hladina volného testosteronu až o 50 %. Plazmatická hladina biologicky využitelného testosteronu ale klesá pod dolní hranici normy jenom u menšiny mužů. Ve věku 40–60 let u 7 % mužů, mezi 60–80 lety u 20 % a nad 80 let u 35 % mužů (17). Interindividuální variace jsou ale velmi důležité a je třeba vědět, že čtvrtina mužů ve věku nad 75 let má naopak hladinu testosteronu v horní čtvrtině rozpětí nálezů u mladých mužů (16). Faktory ovlivňující hladinu testosteronu u mužů jsou mnohočetné: hereditární, životní podmínky (obezita, stres), psychosociální (deprese, kouření, drogy) nebo socioekonomické (strava, hygiena). Úspěšné řešení androgenního deficitu vyžaduje pečlivé vyšetření a pochopení možného přínosu a rizika takové léčby.

Diagnostika deficitu testosteronu

Abychom zjistili příčinu deficitu testosteronu, musíme velmi pečlivě vyhodnotit anamnézu nemocného, fyzikální vyšetření a cílená vyšetření laboratorní. Anamnéza by měla zahrnovat otázky na vrozené vady, stupeň a postup virilizace v době puberty a současný stav sexuálních funkcí a sekundárních pohlavních znaků. Andropauza (PADAM – „partial androgen deficiency in ageing males") – syndrom stárnoucích mužů, sestává ze symptomů fyzických, sexuálních a psychických. Příznaky hypogonadizmu zahrnují slabost, únavu, redukci svalové hmoty a síly, úbytek kostní masy, zhoršenou krvetvorbu, oligospermii, depresi, úzkostné stavy, podrážděnost, nespavost, zhoršení paměti a redukci poznávacích schopností (10). Hypogonadální muži mají statisticky významně redukovanou incidenci nočních erekcí, frekvenci sexuálních myšlenek, pocitů touhy a sexuálních fantazií a mohou trpět různým stupněm erektilní dysfunkce. Vidíme alteraci tělesné stavby, včetně zvýšení procenta tělesného tuku, změny v distribuci tukových polštářů (centrální obezita) a redukci tělesného ochlupení. Spinální kostní denzita je často snížená a častěji vidíme patologické fraktury obratlů. Objevuje se také rychlá vyčerpanost, neschopnost se soustředit, návaly horka, periodické pocení a někdy výrazné klidové bolesti kostí (8). Klinická manifestace androgenního deficitu závisí na věku, závažnosti a trvání deficitu.

Normální cirkadiální rytmus testosteronu s typickým ranním vzestupem u mladých mužů chybí nebo je alterován u mužů starších. Prvotně je laboratorní screeening omezen na stanovení hladiny celkového testosteronu, kde krev je odebírána po ránu. Je-li hladina celkového testosteronu nízká a nebo si nemocný stěžuje na snížené libido, zjišťujeme také hladinu prolaktinu. Vysoká hladina prolaktinu může znamenat hypofyzární dysfunkci a je třeba konzultovat endokrinologa. Je-li sérová hladina prolaktinu normální nebo nízká, je třeba znát ještě hladinu LH, abychom mohli odlišit poruchu funkce varlat od abnormality hypofyzární nebo hypotalamické. Hladina LH je obvykle vysoká při primárním postižení varlat. S ohledem na

možné vedlejší účinky androgenní substituce je třeba před zahájením léčby stanovit hodnoty krevního obrazu, cholesterolémie, lipidového profilu, glykémie a samozřejmě prostatického specifického antigenu (PSA). Další doporučená vyšetření zahrnují BMI („body mass index") a hladiny FSH, progesteronu, estradiolu, dehydroepiandroste (DHEA), DHEA sulfátu, STH – HGH, IGF-1, DHT a kortizolu (9).

Substituce testosteronu

Klasické indikace pro androgenní terapii u mužů jsou reprezentovány primárním a sekundárním hypogonadizmem, opožděnou pubertou, aplastickou anémií a sekundárně při chronickém selhání ledvin, onemocněními se ztrátou bílkovin, při traumatech, popáleninách a výjimečná je její indikace při některých nádorových a infekčních onemocněních. Nové aplikace androgenní substituce u mužů zahrnují stárnutí a viscerální obezitu spojené s metabolickým syndromem (4). Navíc je zřejmé, že testosteron může být adekvátně použit jako mužská antikoncepce, pokud je adekvátně tolerován. Cílem androgenní substituce je dosáhnout fyziologické normální plazmatické hladiny testosteronu (350–1 050 ng/dl) a jeho aktivních metabolitů. Navíc je potřeba se vyhnout nefyziologicky vysokým hladinám pro možné vedlejší účinky, a naopak hladinám nízkým pro přetrvávající androgenní deficit.

U muže se průměrně vyprodukuje 4–7 mg testosteronu denně v cirkadiálním rytmu. Nicméně jemnosti pulzačního režimu a denního rytmu výdeje testosteronu je velmi obtížné uměle napodobit a je zřejmé, že pro různé androgen-dependentní funkce existuje různá potřeba hladiny testosteronu. Snaha o klinickou kompenzaci deficitu testosteronu by měla směřovat ke stabilizaci nebo zvýšení kostní denzity, zlepšení tělesného habitu zvýšením svalové síly a redukcí tukových polštářů, zlepšení nálady a vitality, udržení sekundárních pohlavních znaků, libida a erektilní funkce.

Typy substituční terapie

Ideální substituce testosteronu produkuje fyziologické sérové koncentrace hormonu a jeho aktivních metabolitů bez signifikantních vedlejších účinků nebo zvýšeného rizika. V současné době existují preparáty perorální, injekční a transdermální systémy.

Perorální medikamenty

Ačkoliv zvýšení jaterních funkčních testů a abnormality jaterního skenu a bioptických vzorků jsou u nemocných, kteří dostávají perorální léčbu, relativně časté, přesto tyto preparáty představují téměř třetinu preskripce testosteronu. Využitelný je jak modifikovaný, tak nemodifikovaný testosteron. Nemodifikovaný testosteron je ale rychle metabolizován v játrech a tak je velmi obtížné dosáhnout jeho uspokojivé hladiny v krvi (7). Modifikovaný 17-alfa alkyltestosteron, zrovna tak jako metyltestosteron a fluoxymesteron, vyžaduje relativně vysoké dávky, které se musí podávat několikrát denně a jsou významně hepatotoxické (19). Dnes se proto tyto preparáty k hormonální substituci nevyužívají. Standardně se v současné době používá testosteron undecanoat (Undestor 40 mg), který zajišťuje substituci nemodifikovanou molekulou testosteronu. Byl zaveden v polovině sedmdesátých let. Protože obchází játra lymfatickou cestou, je jeho dlouhodobé podávání zcela bezpečné (11). Dosahuje ale variabilních hodnot testosteronu interindividuálně a také intraindividuálně v průběhu 24 hodin. Standardně se pro dosažení substituční hladiny používá 160 mg denně a v udržovací dávce 80 mg denně. Dávkování je ovšem třeba individualizovat.

Intramuskulární injekce

Testosteron cypionát a enantát jsou často používané preparáty, které zajišťují bezpečnou hormonální substituci u hypogonadálních mužů. Testosteron je esterifikovaný, aby byla inhibována jeho degradace a byl rozpustný v injekci s olejovým vehikulem, které udržuje lék ve svalové tkáni. U mužů ve věku 20–50 let se podává 200–300 mg testosteron enantátu, což je dávka obecně postačující k dosažení hladiny testosteronu v séru, která je prvotně supranormální a potom klesá k normálním hodnotám během 14 dní (14). Fluktuace v hladině testosteronu může působit kolísání libida, sexuální funkce, energie a nálady. U nás je k dispozici kombinovaný přípravek Sustanon 250 k intramuskulární aplikaci jednou za 3 týdny. Někteří nemocní bývají nespokojeni s nezbytností častých injekcí testosteronu. Zvýšení dávky na 300–400 mg denně může dovolit udržení eugonadální hladiny sérového testosteronu déle než 3 týdny, ale vyšší dávky již eugonadální období neprodlužují.

Transdermální systémy

Současně jsou na trhu 3 transdermální systémy: systém aplikovaný na skrotum, který nemá posilovače průniku do tkáně (Testoderm 6 mg) a dva systémy, které obsahují posilovače průniku do tkáně pro aplikaci na končetiny nebo hrudník (Androderm 2,5 mg a 5 mg a Testoderm TTS 5 mg). Skrotální aplikátory dosahují vysoké hladiny cirkulujícího dihydrotestosteronu (DHT) pro vysokou aktivitu 5α-reduktázy v kůži skrota (5).

Klinické studie transdermálních systémů demonstrují jejich účinnost v zajištění substituce testosteronu. S použitím transdermálních systémů bývá spojeno podráždění kůže, ale Testoderm a Testoderm TTS působil signifikantně méně lokální iritace kůže než Androderm ve dvou separátních klinických studiích. Nevýhodou je jejich poměrně vysoká cena.

Monitorování nemocných na substituci testosteronu

Nemocní na substituci testosteronem by měli být monitorováni, abychom měli jistotu, že hladina testosteronu se udržuje ve fyziologických mezích. Lékaři indikující substituci by měli pečlivě vážit všechny změny v klinické symptomatologii a známky deficitu testosteronu, ale také změny opačné, jako je akné, zvýšení rozměru prsů a jejich citlivost. Sérová hladina testosteronu by měla být kontrolována za 3–12 hodin po aplikaci transdermálního systému. U nemocných na injekčním testosteronu by měla být adekvátní hladina testosteronu dosažena za 3-4 měsíce. Vzorek krve pro kontrolní zjištění jeho hodnoty odebíráme těsně před aplikací poslední injekce. Hladiny, které přesahují 500 ng/dl nebo jsou naopak menší než 200 ng/dl, vyžadují úpravu dávky nebo její frekvence.

Vyšetření per rektum urologem a stanovení hladiny PSA by mělo být provedeno u všech mužů před zahájením substituční léčby. Vyšetření by se mělo opakovat za 3–6 měsíců a potom

jednou ročně u mužů nad 40 let. Abnormální nález per rektum, potvrzené zvýšení PSA > 2 ng/ml nebo celkové PSA > 4,0 ng/ml vyžaduje specializované urologické vyšetření, které obvykle zahrnuje transrektální sonografii a sextantovou biopsii prostaty. Hematokrit by měl být vyšetřen před substitucí, dále za 3–6 měsíců a potom jednou ročně. Hematokrit vyšší než 55 % vyžaduje vyšetření pro možnou hypoxii a spánkovou apnoe nebo redukci dávky substituce testosteronu. Stanovení kostní denzity lumbální páteře a nebo krčku stehenní kosti bychom měli zvážit u hypogonadálních mužů s osteopenií.

Přínos substituce testosteronu

Mnohostranný přínos substituce testosteronu byl opakovaně demonstrován. Dlouhodobé sledování hypogonadálních mužů na substituční léčbě a kontrolních skupin nemocných ukázalo, že vlastní ocenění libida bylo signifikantně vyšší u skupiny nemocných léčených testosteronem. Substituce testosteronem nejenom zlepšuje libido, ale také frekvenci sexuálních styků a nočních erekcí (3). Při specifičtějším posuzování účinků substituce je vidět signifikantní zlepšení pozitivních parametrů nálady, pocitu zdraví („well – being“) a redukce negativizmů, jako je podrážděnost, zlostnost a nervozita (18). Substituce testosteronem je účinná v léčbě některých symptomů deprese u hypogonadálních mužů a může efektivně doplnit léčbu u jinak refrakterních depresí (13). Vzhledem k eugonadálním mužům měli hypogonadální muži horší plynulost řeči, která se také na substituční léčbě zlepšila.

Substituční terapie je také spojena s potencionálně pozitivními změnami v tělesné stavbě. U hypogonadálních mužů léčba demonstrovala řadu účinků, zahrnujících zvýšení svalové hmoty a snížení tělesného tuku spolu se zvýšením tělesné váhy (2). Parenterální podávání testosteronu zvyšovalo svalovou sílu a zvyšovalo hodnotu hemoglobinu proti kontrolní skupině. U testosteronem léčených hypogonadálních mužů se zvyšovala kostní denzita páteře a většina léčených mužů si udržela denzitu nad prahem zlomeniny (1). Substituce testosteronem zvyšovala jak kortikální, tak trabekulární denzitu páteře nezávisle na věku a typu hypogonadizmu. Navíc bylo pozorováno signifikantní zesílení osového svalstva zesilující klinický prospěch adekvátní substituce pro lepší pocit z fyzické výkonnosti u hypogonadálních mužů.

Kontraindikace substituční léčby

Androgenní substituce je jednoznačně kontraindikovaná u mužů s karcinomem prsu nebo při klinicky zjevném nebo suspektním karcinomu prostaty. Substituce v těchto případech může způsobit rapidní růst nádorů. Hormonální terapie je také nevhodná u mužů se závažnou benigní hyperplazií prostaty ve vztahu k infravezikální obstrukci. Používání testosteronu ke zvýšení atletické výkonnosti nebo korekci nižší postavy je potenciálně nebezpečné a nevhodné. Navíc hormonální léčba nedokáže korigovat nejednoznačný genitál vytvořený vlivem androgenního deficitu v průběhu fetálního vývoje. Substituce by také neměla být podávána ve vysokých dávkách pro inhibici spermatogeneze.

Bezpečnost substituce testosteronem

Ačkoliv substituce testosteronem může být indikována u stárnoucích mužů s dokumentovaným hypogonadizmem, není rozhodně cestou k oddálení stárnutí u mužů s normální hladinou testosteronu. Substituce testosteronu může být spojena s azoospermií, lipidovými abnormalitami, polycytémií, spánkovou apnoí a potenciálními změnami v prostatě (12, 15). Zdá se, že je malá souvislost mezi substituční léčbou testosteronem a vývinem karcinomu prostaty. Etiologie karcinomu prostaty je zřejmě multifaktoriální a působí tu vlivy dietní, geografické, genetické a další, které všechny mohou hrát roli v rozvoji tohoto onemocnění. Novější studie ukazují, že hladina testosteronu nemá jasný systémový vztah k incidenci karcinomu prostaty (6).

Obecně se jeví dlouhodobá substituční terapie jako bezpečná pro většinu hypogonadálních mužů. Podávání exogenního testosteronu může nabídnout užitek stárnoucím mužům trpícím hypogonadizmem.

Literatura

1. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82 (8): 2386–2390.

2. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, Bunnell TJ, Casaburi R. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 (2): 407–413.

3. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. J Androl 1992, 13 (4): 297–304.

4. Doleček R. Onemocnění z poruchy endokrinních žláz. In: Kordač a spolupracovníci: Vnitřní lékařství III, Avicenum, 1989.

5. Findlay JC, Place V, Snyder PJ. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 369–373.

6. Hsing AW, Comstock GW. Serological precursors of cancer: serum hormones and risk of subsequent prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993; 2 (1): 27–32.

7. Johnsen S, Bennett E, Jensen V. Therapeutic effectiveness of oral testosterone. Lancet, 1974; 2: 1473–1475.

8. Kim YC. Testosterone supplementation in the aging male. Int J Impot Res, 1999; 11 (6): 343–352.

9. Kubíček V. Racionální substituční terapie androgeny pro muže, Andrologie, 2000; (Supl.): 1–9.

10. Lund BC, Bever-Stille KA, Perry PJ. Testosterone and andropause: the feasibility of testosterone replacement therapy in elderly men. Pharmacotherapy 1999; 19 (8): 951–956.

11. Nieschlag E, Mauss J, Coert A, Kicovic P. Plasma androgen levels in men after oral administration of testosterone or testosterone undecanoate. Acta Endocrinol (Copenh), 1975; 79 (2): 366–374.

12. Rabijewski M, Adamkiewicz M, Zgliczynski S. The influence of testosterone replacement therapy on well-being, bone mineral density and lipids in elderly men. Pol Arch Med 1998; 100 (3): 212–221.

13. Seidman SN, Walsh BT: Testosterone and depression in aging men. Am J Geriatr Psychiatry 1999; 7 (1): 18–33.

14. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1335–1339.

15. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, Strom BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85 (8): 2670–2677.

16. Vermeulen A. Andropause. Maturitas, 2000; 15, 34 (1): 5–15.

17. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res, 1995; 43 (1–3): 25–28.

18. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hull L, Callegari C, Swerdloff RS. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81 (10), 3578–3583.

19. Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray-Lyon IM. Liver damage from long-term methyltestosterone. Lancet, 1977; 6, 2: 262–263.