

Substituční terapie androgeny

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice

Suplementace testosteronu je indikována pouze u mužů s definovaným onemocněním varlat, hypofýzy nebo hypothalamu. Hraniční hodnoty suplementace testosteronem jsou pro jednotlivé symptomy, potíže či tkáňové dysfunkce ohraničeny jen neostře. Mohou být odlišné u různých lidí. Při podávání testosteronu je třeba vyhnout se suprafyziologickým hodnotám, podávání má být fyziologické. Monitorace stavu prostaty a sledování hematokritu jsou při terapii testosteronem nanejvýše důležité. Nové možnosti léčby by se měly vyhnout stimulaci prostatické tkáně, ale přitom by měly udržovat pozitivní efekt androgenní stimulace v jiných orgánech (nálada, sexuální funkce, stav kostí). Velmi důležitá je dobrá komunikace mezi lékařem a pacientem, jen pak může být očekávaný prospěch z léčby realistický.

Klíčová slova: nedostatek androgenů, testosteron, substituční terapie, monitorace.

Substitute therapy with androgenes

Testosterone (androgene) supplementation is only indicated in men with well defined underlying testicular disease, pituitary or hypothalamic disease. The threshold for testosterone supplementation for different symptoms and complaints and/or tissue dysfunctions is still poorly defined. This threshold may show interindividual variation. Supraphysiological testosterone supplementation should be avoided, replacement should be physiological. Monitoring of prostatic disease and haematocrit during testosterone therapy is of utmost importance. New treatment modalities should avoid stimulating the prostate, but should maintain the benefits of androgen receptor stimulation in other organs (mood, sexual function, bone). Good communication between physician and patient is very important, expected benefit should be realistic.

Key words: androgen deficiency, testosterone, replacement, therapy, monitoring.

Interní Med. 2009; 11(2): 80–83

Pojem **stárnutí muže** zahrnuje veškeré změny v organismu, organické i psychické, často relativně vzdálené pohlavním funkcím v úzkém slova smyslu. Patří sem také osteoporóza, změny kognitivní a behaviorální, změny metabolismu cholesterolu a lipidů (1). Pojem stárnutí se odráží i v původním názvu mezinárodní společnosti, která se věnuje těmto tématům: „*International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)*“. Společnost byla založena v roce 1998 v Ženevě, nyní se transformuje v reakci na potřeby současnosti. Starší muži, navštěvující andrologické a sexuologické ordinace, většinou přicházejí s poruchami sexuálních funkcí. Urologická praxe se setkává častěji se sexuální dysfunkcí v souvislosti s onemocněním prostaty (2, 3). Tyto potíže jsou následkem změn v organismu, které přicházejí s věkem a ovlivňují celkový zdravotní stav pacienta. Ovlivňují také kvalitu života, morbiditu a mortalitu mužů, hlavně ve druhé polovině života.

Několik slov k terminologii: termín „*mužský přechod*“, andropauza, (částečný) nedostatek mužských hormonů u stárnoucích mužů, se ve zkratkách někdy označuje „(P)ADAM = (partial) androgen deficiency in aging male“. Tyto termíny nyní mezinárodní odborné spo-

lečnosti opouštějí, používá se termín „*pozdně nastupující snížení aktivity pohlavních žláz = Late Onset Hypogonadismus (LOH)*“.

Z praktického pohledu však je termín „LOH“ příliš dlouhý a špatně srozumitelný. Termín „andropauza“ je nesprávný, pokud je proces poklesu tvorby vlastního testosteronu srovnáván s ukončením ovariální aktivity v menopauze. U varlat nejde o ukončení aktivity, pokles se interindividuálně velmi liší, nelze jej proto srovnávat s menopauzou. Termín je nepřesný, ale je interdisciplinárně srozumitelný a jednoslovný, proto se stále používá.

LOH Je charakterizován specifickými symptomy a deficitem hladin sérového testosteronu. Může vést k významnému zhoršení kvality života a nepříznivě ovlivnit funkce mnoha orgánových systémů.

Symptomatologie LOH

a) **sexuální** – snížení libida, snížení senzitivity k vizuálním, taktilním a emocionálním sexuálním podnětům, pokles erektivity kavernózní tkáně a tím i rigidity penisu jako důsledek snížení schopnosti retence krve svalovinou kavernózních těles. Pokles frekvence sexuální aktivity, zhoršení rovnováhy mezi produkcí a evakací pros-

tatického sekretu. Důsledky: ejakulatorní dysfunkce či mikční symptomatologie iritační, evakuační. Zhoršení komunikativnosti s partnerkou má tendenci dekompenzovat partnerské vztahy.

b) **celkové** – změny nálady: muži nejsou „in the mood“, dostavuje se mrzutost, střídání nálad, sklony k výbuchům zlosti, negativistické vidění světa až k hranici depresivní symptomatologie. Porucha komunikace může nastat v pracovní i partnerské sféře, objevují se sklony k žárlivosti, nepřejícnost, závist, vztahovačnost až na hranici paranoidní symptomatologie. Častá je neschopnost akceptovat jiné názory (hlavně mladších spolupracovníků), pocit vyhoření, vyhasnutí, zbytečnosti. Může být patrná neschopnost připustit si snížení výkonnosti, pružnosti myšlení, ale také neschopnost uvědomovat si výhody let zkušeností a nadhledu v pracovním i partnerském životě. Muži na začátku druhé poloviny života někdy „ztrácí náhled“ – nejsou už mladí, silní, skvělí, a nejsou ještě staří, zkušení, moudří. Po kompenzaci stavu se často opět „náhled“ vrací, muži jsou opět schopni dobře pracovat a komunikovat, ale většinou v jiném „moodu“ – musí si zvolit užší oblast, ve které uplatní své zkušenosti

a léta praxe, a zmenšit okruh svých aktivit. Stabilizace by se měla týkat i partnerského a sexuálního života, aby se místo percepce příjemného vzrušení nedostavovala percepce „sex = stres“. Někteří muži si nejsou ochotni připustit, že už nemohou být dobří úplně ve všem, vždy a všude. Příklady vidno v politice, ve vedení firem, ve výborech různých odborných společností, včetně lékařských. Prakticky všude, kde něco řídí muži mezi 40.–60. rokem života.

c) **tělesné (organické změny)** se týkají stavu svalové, nervové a kostní tkáně, kardiovaskulárního systému, metabolismu proteinů, cukru a tuků.

Diagnostika nedostatku androgenů u mužů

a) *Identifikace odpovídajících symptomů*

Subjektivní potíže andrologických, urologických a sexuologických pacientů jsou často zaměřené na poruchy sexuálních funkcí, ostatní problémy se mohou „ukrývat“ v pozadí. U jiných oborů se nedostatek androgenů může skrývat pod specifickou oborovou symptomatologií nebo v podobě polymorfních potíží.

Proto je dlouhou dobu patrná snaha vytvořit screeningové dotazníky, zaměřené na detekci symptomatologie deficeince testosteronu. Jsou zaměřené na subjektivní pocity pacienta.

Dotazníky nenahrazují anamnézu, či dokonce laboratorní diagnostiku.

b) *Klinické vyšetření: celkové vyšetření, vyšetření genitálu – testes, penis, prostata per rectum, palpační vyšetření prsů muže.*

c) *Diferenciální diagnostika se týká onemocnění s podobnou symptomatologií: deprese, anémie, hypotyreoidismus.*

Nezapomínat na možnost multimorbidity, nežádoucí účinky mnohočetné farmakoterapie, iatrogenní problémy!

d) *Laboratorní vyšetření*

Moderní laboratorní markery k určení nedostatku testosteronu v závislosti na věku muže: v našich laboratořích je nejčastěji hladina testosteronu stanovena jako **celkový testosteron** (total testosterone = **tT**).

Testosteron se v organismu vyskytuje ve třech formách:

1) jako **volný** testosteron (free testosterone = **fT**) – 2 %,

- 2) testosteron vázaný slabou vazbou na **albumin** – 68 %,
- 3) testosteron vázaný silnou vazbou na **globulin** (sex hormone binding globuline = SHBG) – 30 %.

Volný testosteron a **na albumin vázaný testosteron** dohromady tvoří **biologicky dostupný testosteron (bT)**.

Podle hladiny celkového testosteronu a SHBG může biologicky dostupný testosteron reprezentovat 10 až 90 % hladiny celkového testosteronu. Abnormálně nízké hodnoty bT mohou být přítomny i při hladině tT, která je v laboratorní normě. Stanovení hladiny SHBG je esenciální pro stanovení těchto diskrepancí mezi hladinami tT a bT.

- S věkem dochází k poklesu sekrece testosteronu a změně poměru mezi jednotlivými typy testosteronu:
- **tT:** pokles s věkem relativně malý
 - **fT:** signifikantní pokles s věkem (až o 40 %)
 - **bT:** signifikantní pokles s věkem (až o 50 %)
 - **SHBG:** signifikantní vzestup s věkem (až o 40 %)

Pokles hladiny bT se děje tempem přibližně 1 % za rok. Začátek poklesu je individuální, záleží na celkovém stavu pacienta. Vrcholu androgenní aktivity dosahuje mužský organizmus kolem 30. roku života, od té doby lze pozorovat pokles, zvýrazněný na počátku druhé poloviny

Tabulka 1. AMS dotazník

Které z následujících příznaků na sobě v současné době pozorujete? Prosím, označte křížkem odpovídající okénko u každého příznaku. Pokud určitý příznak vůbec nepozorujete, zaškrtněte políčko „vůbec ne“.					
Příznaky	vůbec ne	málo	občas	často	velmi často
1. Ztrácíte pocit celkové pohody (celkový zdravotní stav, subjektivní pocity)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Bolesti kloubů a svalů (bederní páteř, klouby, bolest kyčlí, celková bolest zad)	☐	☐	☐	☐	☐
3. Silné pocení (náhlé neočekávané stavy, návaly horka bez závislosti na stresu)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Problémy se spaním (problém s usínáním, probouzení během noci, časně probuzení s pocitem únavy, špatná kvalita spánku, nespavost)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Zvýšená potřeba spánku, častý pocit únavy	☐	☐	☐	☐	☐
6. Podrážděnost (agresivní pocity, drobnost dokáže rozzlobit, rozladěnost)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Nervozita (pocit napětí, neklid, nervozita)	☐	☐	☐	☐	☐
8. Úzkost (pocity paniky)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Fyzická vyčerpanost/nedostatek sil (celkový pokles výkonnosti, snížení aktivity, ztráta zájmu o aktivní odpočinek, pocit menší výkonnosti, menší úspěšnosti, musíte se nutit do činnosti)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Snížení svalové síly (pocit slabosti)	☐	☐	☐	☐	☐
11. Depresivní stavy (špatná nálada, pocit smutku, nutkání k pláči, ztráta elánu, náladovost, pocit zbytečnosti)	☐	☐	☐	☐	☐
12. Pocit, že to nejlepší již máte za sebou	☐	☐	☐	☐	☐
13. Pocit vyhoření, pocit, že jste na dně	☐	☐	☐	☐	☐
14. Zmenšení růstu ochlupení	☐	☐	☐	☐	☐
15. Snížení schopnosti/frekvence sexuálního styku	☐	☐	☐	☐	☐
16. Snížení počtu ranních erekcí	☐	☐	☐	☐	☐
17. Snížení sexuální potřeby/libida (snížené potěšení ze sexu, malá potřeba sexuálního styku)	☐	☐	☐	☐	☐
Máte nějaké další problémy?	☐ Ano			☐ NE	
Pokud ano, popište je:					

života muže (věk 36–38 let). Akcelerace nastává v 5. dekádě života muže.

Hladina bT je závislá hlavně na SHBG, nikoli na hladině fT. S věkem nastupující zvyšování hladin SHBG snižuje jen mírně hladinu fT, signifikantně však snižuje hladinu bT.

Pokles hladiny bT koreluje významně s výskytem fyzických a mentálních potíží starších mužů. Suplementace testosteronu snižuje také hladinu SHBG.

Součástí podrobnějšího vyšetření je i stanovení zpětné vazby hormonů hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy, antiandrogenně působících hormonů (prolaktin, estrogeny, kortizol, progesteron) dehydroepiandrosteronu a jeho aktivního metabolitu DHEA sulfátu (používán jako laboratorní marker biologického věku, působící neuroendokrinně na senzitivitu CNS a na náladu člověka). Důležitá je jejich vzájemná rovnováha.

Bylo dosaženo této všeobecné shody („consensus based approach“): hodnoty tT nad 12 nmol/l (400 ng/dl) nebo fT nad 250 pmol/l nevyžadují substituci. Podobně bylo dosaženo konsenzu o tom, že **hodnoty tT pod 8 nmol/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.**

Substituce hormonální testikulární aktivity v podobě, která tlumí aktivitu hypotalamo – hypofyzárně – gonadální osy, je samostatnou, trvalou formou terapie. V tomto případě je nutno ji od začátku považovat za terapii vyžadující trvalou dispenzarizaci pacienta.

Substituce je proto indikována tam, kde snaha o obnovu testikulárních funkcí nemá dobrý efekt, a tam, kde zdravotní stav a věk pacienta restituci neumožňují. Hormonální substituce je zahajována proto, abychom předešli vývoji patologických změn z nedostatku androgenů.

Nežádoucí účinky HST androgeny

Indukce erytropoézy a následné zvýšení viskozity krve, snížení cerebrální perfúze a s tím riziko cévní mozkové příhody se týká hlavně pacientů nad 50 let s arteriosklerózou mozkových cév. Sledování hematokritu, hodnot lipidového a cholesterolového metabolismu během léčby je schopno včas detekovat nežádoucí změny a úpravou dávky jim lze zabránit. Sledování aterogenního profilu pacienta jej nutí i ke změně

životosprávy (dieta, kuřáctví, pohybová aktivita) a může mít velmi pozitivní konečný efekt na jeho celkový zdravotní stav (7).

Vliv terapie androgeny na androgen dependentní vývoj prostaty – hlavně **na benigní hyperplázii a karcinom prostaty** – je palčivou otázkou („hot question“) minulé i současné urologie (3). V rozvaze o působení androgenů na vývoj prostaty je zdůrazňováno, že u mužů, kteří trpí androgenní deficiencí od dětství (v minulosti kastráti), se benigní hyperplázie prostaty nevyskytuje. Toto onemocnění prostaty se objevuje v období, kdy u muže hladiny androgenů klesají (5.–6. dekáda života). V tomto období se také zvyšuje relativní objem tukové tkáně („Body Mass Index“), a to zejména objem viscerálního abdominálního tuku. Tuková viscerální tkáň (maskulinní „obezita typu jablka“) je bohatá na aromatázy, které konvertují testosteron na estrogeny (estradiol, estron, estriol). Současně s přibývajícím věkem stoupá hladina SHBG (Sex Hormon Binding Globuline), který má daleko větší vazebnou kapacitu pro androgeny nežli pro estrogeny. Péče o zachování přirozené produkce androgenů má reálně pozitivní vliv na vývoj zdravotního stavu muže v druhé polovině jeho života, včetně prostaty. Benigní hyperplázie prostaty není kontraindikací k substituční terapii testosteronem. Při těžké obstrukci způsobené BHP má být nejdříve vyřešena obstrukce. Obstrukce středního či mírného stupně představují parciální kontraindikaci, která po zlepšení obstrukční symptomatologie pomíjí.

U **karcinomu** prostaty je androgenní závislost prokázána (4, 5). Podávání androgenů však nebylo nikdy prokázáno jako iniciátor maligních změn prostaty. Při racionální úvaze k indikaci substituční terapie androgeny u mužů po 50. roce života je vhodné zvážit následující argumenty. Karcinom prostaty se objevuje s narůstající četností u stárnoucích mužů, obvykle po 50. roce života. S každou dekádou četnost roste. Po 50. roce života (a s každou další dekádou) však významně klesá produkce autologních androgenů. Kromě toho se zvyšuje hladina SHBG, který váže androgeny do biologicky neaktivní vazby. Klesá hladina biologicky aktivního testosteronu.

Další racionální úvaha se týká 20letého používání nonhepatotoxických testosteronových esterů k HST u mužů ve vyspělém světě. Během této doby nebyla prokázána pozitivní souvislost substituce androgenů a zvýšeného výskytu karcinomu prostaty u mužů s touto terapií.

Moeller a Hoffmann (6) prokázali, že nízké hladiny testosteronu jsou u pacientů s Ca prostaty spojeny s vyšším gradingem (Gleasonovo

skóre) a s kratším přežíváním než u eugonadálních mužů. Histopatologické hodnocení pomocí Gleasonova skóre se pohybuje ve významně vyšší úrovni u mužů se sérovou hladinou testosteronu pod 3,0 ng/dl (jednotky užívané v USA) nežli u mužů s vyšší hladinou testosteronu – nad 3 ng/ml.

Jsou-li karcinomové buňky již přítomny, může podávání androgenů akcelarovat jejich růst. Proto je terapie androgeny u mužů s karcinomem prostaty kontraindikována.

Obava z podání androgenů muži s nedeťkovaným karcinomem prostaty vede lékaře k pečlivému vyšetření muže před podáním léku (vyšetření per rectum, PSA, případná transrektální sonografie, biopsie prostaty) a ke svědomitému sledování vývoje prostaty během terapie. Tento postup zvyšuje včasný záchyt klinicky němých postižení prostaty, které mají lepší terapeutickou prognózu než symptomatická onemocnění. Při správném postupu nejen že nestoupá výskyt nádorových onemocnění, ale jsou dříve diagnostikovány, v nižším stadiu, kdy lépe reagují na léčbu.

Vzhledem k tomu, že kontraindikace (zejm. Ca prostaty) se může vyvinout během léčby androgeny, což vyžaduje rychlé přerušení terapie, má být dáována přednost krátkodobě působícím preparátům (perorální, transdermální, bukalní formy) před dlouhodobě působícími formami léčiv, která vytvářejí v organizmu depot (intramuskulární, subdermální).

Věk pacienta není sám o sobě kontraindikací k substituční terapii testosteronem, jsou-li vyloučeny kontraindikace.

Nezbytná vyšetření před začátkem léčby

I. Anamnéza

Celková závažná onemocnění, zejména onemocnění kardiovaskulárního systému, ledvin, jater. Kouření, abúzus alkoholu. Léková anamnéza. Anamnéza onemocnění pohlavních orgánů, zejména varlat a prostaty, anamnéza fertility. Rodinná anamnéza karcinomu prostaty.

II. Klinické vyšetření:

- 1) Celkové somatické vyšetření s klinickým hodnocením stavu kardiovaskulárního systému, biologického věku muže, známek periferního obstrukčního arteriálního postižení, známek androgenizace, distribuce tělesného tuku. Vyšetření krevního tlaku a pulzu.
- 2) Klinické vyšetření prsů muže pečlivou palpací.

3) Klinický stav genitálu:

Penis – stav topořivých těles, předkožky a ústí uretry.

Varlata – velikost, tonus, další obsah skróta (nadvarlata, cévní pleteně).

Vyšetření per rektum s pečlivým palpačním hodnocením stavu prostaty.

III. Laboratorní vyšetření

Základní: testosteronémie (optimálně hladina celkového, volného a biologicky dostupného testosteronu), hladiny SHBG, prolaktinu, PSA (tPSA, fPSA, f/tPSA), LH. Hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu v poměru k věku pacienta.

Doporučená laboratorní vyšetření před zahájením terapie: Indikace podle anamnézy a klinického stavu pacienta: cholesterolémie, glykémie, lipidový profil, krevní obraz, hladiny FSH, progesteronu, estradiolu, DHEA, DHEA sulfátu, STH-HGH, IGF-1, DHT, kortizolu.

BMI („body mass index“): poměr aktivní a tukové tělesné hmoty.

Kontraindikace k HST androgeny u muže:

- karcinom prostaty,
- karcinom prsu,
- tumor jater,
- prolaktinom,
- spánková apnoe v anamnéze.

Cíle hormonální substituční terapie androgeny:

- zlepšení symptomů deficiencie 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.

Nereálná očekávání / reálné možnosti terapie

Pacienti někdy očekávají od terapie nereálné efekty. U mužů s nedostatkem androgenů a současným onemocněním tepen, metabolickými onemocněními (diabetes mellitus, dyslipidemie) či s výraznými partnerskými a psychickými problémy je třeba současně řešit více postižení, terapie androgeny sama o sobě nezlepší symptomatologii jiné etiopatogeneze.

Dobrá komunikace lékaře s pacienty a vysvětlení odpovídající možností chápání pa-

cienta jsou časově náročné, ale jsou neoddelitelnou součástí terapie.

Nežádoucí účinky HST testosteronem

I.

- indukce erytropoézy,
- spánková apnoe,
- polycytémie,
- akcelerace tumorózního onemocnění jater (vše zejména u pacientů nad 50 let).

Indukce erytropoézy vede ke zvýšení viskozity krve, tím ke snížení cerebrální perfúze. Zvyšuje se tak riziko CMP u pacientů s přítomnou arteriosklerózou mozkových cév, zejména u kuřáků a hypertoniků s hypercholesterolémií.

II.

Určitý stupeň **retence natria** je obvyklým průvodním jevem u HST androgeny, ale množství retinovaného sodíku je obvykle malé. Závažnější retence extracelulární tekutiny a natria se může objevit u pacientů s kongestivním srdečním selháním a renálním selháním, kdy se mohou objevit otoky. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr mezi prospěchem a rizikem léčby.

III.

Vliv HST na **androgen-dependentní vývoj stavu prostaty**: Před terapií je nutné vyšetřit stav prostaty, během léčby monitorovat vývoj případné benigní hyperplázie, myslet na možnost vzniku karcinomu prostaty nezávisle na léčbě a **včas detekovat vznik karcinomu**. Incidence karcinomu prostaty výrazně stoupá s věkem, proto je zvýšená pozornost věnována mužům již po 45. roce života. Stav prostaty před HST androgeny je však nutné vyšetřit u mužů jakéhokoli věku.

Vliv suplementace testosteronu na spermiogenezi

ISA, ISSAM ani EAU jej neudávají v souboru nežádoucích účinků, ale jde o důležitý vedlejší účinek. Při substituční terapii nastává suprese HHG osy, suprese produkce autologního testosteronu a suprese spermiogeneze. Koncentrace testosteronu ve tkáni testes, nutná pro spermiogenezi, je až 100 x vyšší než sérové koncentrace testosteronu. Chybné podávání substitučních dávek testosteronu při poruchách spermiogeneze a snížených sérových

hladinách testosteronu je kontraproduktivní. Je možné se v praxi setkat s pacienty, kteří po této terapii dojdou od oligoastenoospermie k azoospermii. Také u mužů po 50. (i 60.) roce života je nutné vznést dotaz na jejich životní plány, týkající se případné reprodukční aktivity.

Závěr

Během léčby má být sledována reakce: zlepšování symptomů a známek androgenního deficitu. Pokud se nedostaví klinické zlepšení, má být léčba přerušena a mají se hledat příčinné souvislosti nedostatečného efektu.

Zvýšení sérových hladin testosteronu vede obvykle ke zlepšení nálady („mood“) a celkového stavu („well – being“). Pokud se objeví negativní behaviorální efekt, je nutná úprava dávkování nebo přerušování terapie.

Lékař indikující terapii má mít dostatečné znalosti a má adekvátně rozumět farmakokineticé, výhodám a nevýhodám jednotlivých léčebných postupů.

Profil „bezpečnost – účinnost“ svědčí jednoznačně pro indikované podávání těchto léků. Je ovšem nutno respektovat pravidla podávání těchto léků. V tomto ohledu se terapie androgeny neliší od jiné léčby. Řada „výhod a nevýhod“ je velmi relativních, hlavní výhodou je nutnost systematické péče o pacienta. Hlavními „nevýhodami“ jsou nutnost dodržovat relativně striktní pravidla, udržovat si přehled o problematice a věnovat pacientům více času.

Literatura

1. Nieschlag E, Behre HM. Andrology – Male reproductive Health and Dysfunction. Springer – Verlag, Berlin 1997.
2. Kubiček V. Terapie androgeny v urologii. edice Endokrinní terapie, Schering AG, 1997.
3. Kawaciuk I. Přínos a rizika androgenní substituce. Andrologie 2001, Praha 2001.
4. Tanagho EA, Mc Aninch J. Smiths. General Urology. San Francisco, Lange Medical Book 1995.
5. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Jr. Campbells Urology, Philadelphia, W.B. Saunders 1992.
6. Moeller, Hoffman: Grading of prostate carcinoma in hypogonadal men (in „Late Onset Hypogonadismus“, ISSAM Congress, Praha 2004)
7. Hellstrom JGW. Male Infertility and Sexual Dysfunction. Springer – Verlag, New York 1997.

MUDr. Vladimír Kubiček, CSc.

Centrum andrologické péče

České Budějovice, U Tří lvů 4, 370 01

Praha 5 – GEST, Nad Budánkami II/24, 150 00

kubicekmudr@iol.cz