Hormonalna terapia zastępcza testosteronem u mężczyzn

Testosterone replacement therapy in men

Edyta Jankowiak, Jakub Kościński, dr hab. n. med. Michał Wiciński Prof. UMK
Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Michał Wiciński

Słowa kluczowe: testosteron, suplementacja, hormonalna terapia zastępcza testosteronem.
Keywords: testosterone, supplementation, testosterone replacement therapy.

Abstract: Testosterone is an essential male hormone required for the developmental growth, sexual differentiation and maintenance of the male phenotype. It also plays a key role in sexual functions and fertility. Testosterone levels decrease with age and due to many systemic diseases, which as a result may lead to the appearance of adverse symptoms of its deficiency. In recent years, there have been many interesting studies indicating that the administration of exogenous testosterone alleviates these adverse symptoms. Testosterone replacement therapy leads to an increase in muscle mass and muscle strength, improve bone mineral density, and reduces body fat. Moreover testosterone improves mood, reduces depression symptoms and increases libido and sexual performance. Testosterone has been shown to be safe to use as directed and at therapeutic doses. Testosterone therapy has been associated with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia or obstructive sleep apnea, however, there are currently no unequivocal randomized clinical trials confirming this correlation.

Wprowadzenie

Testosteron jest głównym męskim hormonem płciowym, niezbędnym do różnicowania płciowego i rozwoju oraz utrzymania męskiego fenotypu. Pełni także kluczową rolę w męskich funkcjach rozrodczych i seksualnych. Podobnie jak u kobiet w okresie menopauzy, u mężczyzn z wiekiem lub w następstwie procesów chorobowych dochodzi do zmian hormonalnych. Po 40. r.ż. stężenie testosteronu obniża się o 2-4% na rok. Niedobór testosteronu może być bezobjawowy, ale z upływem czasu często prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie masy mięśniowej i siły mięśni, utrata masy kostnej, osteoporoza oraz wzrost zawartości tkanki tłuszczowej. Mogą towarzyszyć temu także objawy ze sfery psychicznej – zmniejszenie libido, problemy z pamięcią, trudności z koncentracją, bezsenność, złe samopoczucie, które trudno będzie jednoznacznie zdiagnozować, a w istotny sposób wpływają one na pogorszenie jakości życia [1].

Wraz ze wzrostem średniej długości życia mężczyzn na całym świecie i rosnącym problemem andropauzy, zainteresowanie testosteronem znacząco wzrosło. Na wzór hormonalnej terapii zastępczej u kobiet rozpoczęto stosowanie podobnej u mężczyzn.

Hormonalna terapia zastępcza testosteronem polega na egzogennym podaniu testosteronu, którego zadaniem jest przywrócenie fizjologicznego stężenia testosteronu u mężczyzny z jego niedoborem. Badania pokazują, że wyrównanie niedoborów testosteronu znacząco łagodzi pojawiające się objawy kliniczne [2].

Podział preparatów testosteronu ze względu na drogę podania

Obecnie dostępnych jest wiele sposobów podaży testosteronu. Ze względu na drogę podania wyróżnia się formę: doustną, domięśniową, przezskórną, podjęzykową i podpoliczkową, podskórną oraz donosową. Porównanie opisanych poniżej metod przedstawiono w tab. nr 1.

Podanie doustne

Obecnie jedyną powszechnie zaakceptowaną w Stanach Zjednoczonych i Europie doustną formą testosteronu jest **undecylenian testosteronu.** W głównej mierze wchłania się on przez układ limfatyczny i charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. Jednakże podaż doustna nie zapewnia stałego, stabilnego stężenia testosteronu w krwi [3].

Iniekcje domięśniowe

Dostępne są cztery rodzaje preparatów w postaci zawiesiny olejowej zawierającej testosteron:

- propionian testosteronu,
- enantan testosteronu,
- cypionat testosteronu,
- undecylenian testosteronu.

Różnią się one długością dodatkowego łańcucha węglowego, powstałego po estryfikacji węgla 17β naturalnego testosteronu. Najdłuższy dodatkowy łańcuch węglowy posiada undecylenian testosteronu, co przekłada się na najdłuższe jego działanie spośród ww. preparatów [4].

Krótko działający cypionat i enantan doprowadzają do ponadfizjologicznych, a następnie niższych od fizjologicznych fluktuacji stężenia testosteronu. Prowadzi to do efektu zwanego *roller coaster* – naprzemiennie pojawiają się objawy niepożądane związane z supramaksymalnym stężeniem, a następnie powracają objawy związane z niedoborem testosteronu. Iniekcje cypionatu i enantanu są wymagane co 2-3 tygodnie, natomiast iniekcje undecylenianu w dawce 1000 mg co 3 miesiące [5].

Podaż przezskórna

W podaży przezskórnej wykorzystuje się **plastry** naklejane na skórę pleców, brzucha, ramion oraz ud.

Ograniczeniami terapii przezskórnej są problemy związane z niewystarczającym przyleganiem plastra, a także przerywanie terapii przez pacjentów spowodowane występowaniem u nich podrażnień skóry.

Zaletami stosowania terapii zastępczej w formie plastrów są: nieinwazyjna i łatwa aplikacja, szybka odwracalność po usunięciu plastra oraz niewielkie okołodobowe wahania stężenia testosteronu. Ponadto obecność zewnętrznej warstwy okluzyjnej uniemożliwia transfer leku na inne osoby [4].

Kolejnym sposobem znajdującym zastosowanie wśród terapii przezskórnych jest lek w postaci **żelu** lub **płynu** stosowany bezpośrednio na skórę. W celu zminimalizowania ryzyka transferu na inne osoby rekomendowane jest stosowanie preparatu na obszary, które będą osłonięte ubraniem [6]. Do zalet tego rodzaju podaży należą: łatwość użycia, mniejsze podrażnienia skóry niż w przypadku stosowania plastrów, a także bardziej stabilne stężenie testosteronu, niż uzyskuje się w przypadku stosowania iniekcji domięśniowych.

Podaż podjęzykowa i podpoliczkowa

Podjęzykowa forma testosteronu jest absorbowana szybko do krążenia, gdzie testosteron ulega odłączeniu od cząsteczki nośnikowej. Uznaje się, że ta forma podaży ma dobry potencjał terapeutyczny, a także umożliwia osiągnięcie fizjologicznych stężeń testosteronu w krwi [7].

Dzięki **podpoliczkowej formie** leku możliwe jest osiągnięcie fizjologicznych stężeń testosteronu w ciągu 4 godzin od aplikacji, a także utrzymanie ich do 24 godzin przy stosowaniu 2 razy dziennie. Przerwanie stosowania formy podpoliczkowej sprawia, że stężenie testosteronu spada w ciągu 2-4 godzin, co zapewnia szybką odwracalność działania. Innymi zaletami

tego rodzaju podaży są jej nieinwazyjność oraz minimalne ryzyko transferu na inne osoby [8].

Podaż podskórna

Implanty podskórne mają najdłuższy czas trwania działania. Charakteryzują się mechanizmem uwalniania wykazującym kinetykę rzędu zerowego (ilość uwalnianej substancji w jednostce czasu nie zależy od aktualnego jej stężenia w postaci leku), ponadto zapewniają stabilne stężenie testosteronu przez okres od 4 do 7 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: wypadnięcie implantu, infekcja miejscowa, krwawienie oraz zwłóknienie miejsca wszczepienia implantu [9].

Podaż donosowa

W Stanach Zjednoczonych ta forma została dopuszczona do użytku w 2014 r. Produkt w postaci **żelu donosowego** powinien być podawany 3 razy dziennie co 6 do 8 godzin. Absorpcja możliwa jest przez błonę śluzową nosa, brak efektu pierwszego przejścia, a C_{max} jest osiągane w ciągu 40 minut od podaży [10]. Działania niepożądane obecne u więcej niż 3% osób obejmują: wzrost stężenia PSA, ból głowy, nieżyt i krwawienia z nosa, dyskomfort, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli oraz tworzenie strupów. Żel donosowy z testosteronem jest nieinwazyjną i prostą metodą podaży z małą dawką dobową oraz brakiem możliwości transferu leku na inne osoby [4].

Diagnostyka

Hipogonadyzm może zostać zdiagnozowany u mężczyzn, u których stale występują objawy związane z niedoborem androgenów oraz stwierdza się obniżone stężenie testosteronu w co najmniej dwóch próbach wykonanych w godzinach porannych. Próbki powinny być pobrane pomiędzy godziną 7:00 a 11:00, najlepiej na czczo. U pacjenta należy wykluczyć ostry stan zapalny, depresję, niedoczynność tarczycy, alkoholizm, a także spożywanie takich leków jak: kortykosteroidy, cymetydyna, spironolakton, digoksyna, analgetyki opioidowe, antydepresanty oraz leki przeciwgrzybicze [11].

Nie istnieje określony poziom testosteronu, przy którym należałoby wdrożyć terapię zastępczą. Badania wykazują jednak, że objawy jego niedoboru są ściśle związane z jego stężeniem:

- spadek libido oraz ogólnej aktywności życiowej, a także wzrost ryzyka otyłości są szczególnie zauważalne przy spadku poniżej 349 ng/dL;
- nasilenie nastroju depresyjnego, problemy z koncentracją i snem pojawiają się przy spadku poniżej 288 ng/dL;
- zaburzenia erekcji i uderzenia gorąca pojawiają się przy spadku poniżej 230 ng/dl) [12,13].

Badania epidemiologiczne sugerują, aby za punkt odcięcia uznać **350 ng/dL całkowitego stężenia testosteronu** dla różnicowania poziomu prawidłowego i poziomu prawdopodobnie związanego z niedoborem [14]. Jednak nie wszystkie wytyczne się z tym pokrywają. Zaktualizowane wytyczne Endocrine Society z 2010 r. sugerują że stężenia testosteronu **poniżej 300 ng/dL** dają większe prawdopodobieństwo powiązania z objawami niedoboru testosteronu.

Lekarzom klinicystom zalecono jednak odwoływanie się do indywidualnych zakresów referencyjnych laboratoriów przeprowadzających badania [15]. Z drugiej strony ICSM (International Consultation for Sexual Medicine) i wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego zgadzają się, że największe korzyści z terapii zastępczej odniosą mężczyźni z objawami niedoboru testosteronu oraz jego stężeniem poniżej 230 ng/dL, a mężczyźni z objawami oraz stężeniem mniejszym niż 350 ng/dL mogą nie odnieść korzyści [16,17].

Zaktualizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego jako punkt odcięcia przyjęły wartość testosteronu całkowitego 350 ng/dL jako najniższy prawi-

Tabela 1. Porównanie form podaży testosteronu [1-10]

Sposób podaży	Dawkowanie	Zalety	Wady
Doustna	2-6 kaps. co 6 godzin (237-396 mg/ dobę)	Wchłaniany głównie przez układ limfatyczny (wysoki profil bezpieczeństwa)	Nie zapewnia stałego, stabilnego stężenia testosteronu we krwi
Iniekcje domięśniowe: cypionat, enantan	50-400 mg co 2-4 tygodnie	Preparat krótko działający, co umożliwia odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	Możliwe wahania stężenia testosteronu
Iniekcje domięśniowe: undecylenian	750 mg w 1. dzień terapii, 750 mg po 4 tygodniach, następnie 750 mg co 10 tygodni	Stabilne stężenie testosteronu	Preparat długo działający, co uniemożliwia przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Przezskórna (plaster)	4 mg/dzień aplikowane na noc	Stabilne stężenie testosteronu, utrudniony transfer na inne osoby	Podrażnienie skóry w miejscu aplikacji
Przezskórna (żel, płyn)	40-60 mg/dzień	Łatwa aplikacja i mniej podrażnień skóry niż w przypadku plastrów	Ryzyko transferu na inne osoby
Podjęzykowa	2,5-5 mg co 8 godzin	Szybkie wchłanianie, fizjologiczne stężenie testosteronu	Lokalne podrażnienie, konieczność stosowania 3 razy na dobę
Podpoliczkowa	30 mg co 12 godzin	Szybka i łatwa odwracalność, fizjologiczne stężenie testosteronu	Konieczność stosowania 2 razy na dobę
Podskórna	Implant 150-450 mg co 3-6 miesięcy	Stabilne stężenie testosteronu przez okres od 4 do 7 miesięcy	Ryzyko zakażenia i wypadnięcia implantu
Donosowa	11 mg do każdej dziurki nosa, 3 razy na dobę	Nieinwazyjna i prosta metoda podaży, brak możliwości transferu na inne osoby	Konieczność stosowania 3 razy na dobę, podrażnienie błony śluzowej

dłowy wynik dla młodych, zdrowych mężczyzn [11].

Oprócz wyników badań laboratoryjnych konieczne do rozpoznania hipogonadyzmu wymagającego farmakoterapii jest stwierdzenie **objawów niedoboru androgenów**. Najczęstszymi objawami klinicznymi związanymi z obniżonym stężeniem testosteronu są spadek libido i aktywności seksualnej, a także zaburzenia wzwodu oraz uderzenia gorąca. Inne objawy hipogonadyzmu to: spadek masy mięśniowej i siły, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, spadek gęstości mineralnej kości oraz osteoporoza, łagodna niedokrwistość, ginekomastia i zmniejszone owłosienie ciała [1].

Wpływ testosteronu na organizm mężczyzny

Kości i mięśnie

Molekularny mechanizm działania testosteronu na mięśnie nie jest dokładnie znany. Testosteron zwiększa proliferację mezenchymalnych komórek pluripotencjalnych i ich różnicowa-

nie w linię miogeniczną oraz hamuje powstawanie adipocytów. Dodatkowo stymuluje replikację komórek satelitarnych, syntezę białek mięśniowych i hamuje degradację białek mięśni, co prowadzi do hipertrofii włókien mięśniowych. Testosteron nasila działanie hormonu wzrostu (GH) oraz IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1). IGF-1 jest silnym hormonem anabolicznym, który bezpośrednio zwiększa transkrypcję anabolicznych genów poprzez szlak AKT/mTOR, co dodatkowo może nasilać syntezę białek mięśniowych [25].

Testosteron wywiera silne działanie androgenne i anaboliczne. Fakt ten wykorzystywany jest przez sportowców stosujących substancje dopingujące będące często androgenami. **Androgeny** zwiększają proliferację i zmniejszają apoptozę głównych komórek kościotwórczych – osteoblastów, które odgrywają istotną rolę w przebudowie kości, takiej jak wytwarzanie białek macierzy kostnej, a także mineralizacja kości. Niedobór androgenów prowadzi do znacznego wzrostu populacji osteoklastów, co nasila utratę masy kostnej [18].

Osteoporoza wywoływana różnymi czynnikami, głównie zaburzeniami hormonalnymi i starzeniem się, jest najczęstszą przewlekłą metaboliczną chorobą kości. Statystyki pokazują, że zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych 20% mężczyzn po 50. r.ż. doświadczy złamania osteoporotycznego [19].

Częstość występowania osteopenii, osteoporozy i złamań z nią związanych jest większa u osób z hipogonadyzmem [20]. W badaniach u mężczyzn z hipogonadyzmem (Behre i in. [20], Basurto i in. [21]) wykazano, że niezależnie od wieku terapia testosteronem znacząco zwiększa gęstość mineralną kości (BMD) i prowadzi do wzrostu stężenia testosteronu we krwi.

Hormonalna terapia zastępcza może być także skuteczna w leczeniu wrodzonych zaburzeń hormonalnych. Jo i in. zaobserwowali normalizację poziomu testosteronu we krwi i poprawę BMD po leczeniu u mężczyzn z zespołem Klinefeltera [22].

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian proporcji i budowy ciała, które charakteryzują się wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej i spadkiem beztłuszczowej masy ciała. Badania statystyczne pokazują, że niski poziom testosteronu koreluje z istotnie mniejszą masą mięśniową w stosunku do osób z fizjologicznym poziomem hormonu.

Interesującym faktem jest, że u starszych mężczyzn z sarkopenią istnieje możliwość ograniczenia ubytku masy mięśniowej, jeśli zostanie przywrócony fizjologiczny poziom testosteronu [23]. Spadek poziomu testosteronu wiąże się także z obniżeniem sprawności motorycznej i ze wzrostem ryzyka upadków [24].

Hormonalna terapia androgenowa może być skuteczna w odwracaniu niekorzystnych zmian w organizmie pojawiających się z wiekiem i związanych z nimi chorób. Storer i in. wykazali, że podawanie testosteronu prowadzi do przyrostu masy mięśniowej oraz siły mięśni, ale nie zwiększenia wytrzymałości fizycznej, a efekt ten zależny jest od dawki [26]. Srinivas-Shankar i in. badając mężczyzn > 65. r.ż. w słabej kondycji fizycznej, zaobserwowali, że leczenie testosteronem zmniejsza utratę masy mięśniowej, a ponadto prowadzi do poprawy ogólnej budowy ciała, jakości życia oraz wytrzymałości fizycznej [27].

Libido

Zadowalające pożycie seksualne jest ważnym aspektem życia w kontekście dobrego samopoczucia wśród dorosłych. Niski poziom satysfakcji seksualnej może wiązać się z depresją, ponadto negatywnie wpływa na trwałość i jakość związków partnerskich, a także globalnie na jakość życia. Mężczyźni bardziej aktywni seksualnie charakteryzują się wyższym stężeniem wolnego testosteronu [28].

Zaobserwowano, że u starszych mężczyzn do utrzymania libido i prawidłowej erekcji niezbędne są **wyższe stężenia testosteronu** w porównaniu do ludzi młodych. Z wiekiem dochodzi do fizjologicznego spadku poziomu testosteronu, a współwystępowanie chorób

przewlekłych może znacznie nasilać ten proces [29].

Erekcja jest procesem zależnym od androgenów. Według badania Massachusetts Male Ageing Study z wiekiem zwiększa się ryzyko zaburzeń erekcji z 1,2% rocznie u mężczyzn w wieku 40–49 lat do 4,6% dla mężczyzn w wieku od 60 do 69 lat [30]. Hipogonadyzm koreluje z wyraźnym zmniejszeniem częstotliwości, amplitudy i sztywności erekcji. U starszych mężczyzn z niskim libido i niskim poziomem testosteronu obserwuje się poprawę popędu seksualnego i aktywności seksualnej w odpowiedzi na leczenie testosteronem [31].

Testosteron powoduje wzrost aktywności syntazy tlenku azotu (NO), który prowadzi do rozszerzenia ciał jamistych i napływu krwi, a w rezultacie erekcji. Wykazano synergistycznie działanie testosteronu oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5-I), które również działają za pośrednictwem NO. Testosteron jest skuteczny w leczeniu zarówno łagodnych zaburzeń erekcji, jak i zaburzeń erekcji u mężczyzn niereagujących na inhibitory PDE5-I [32]. Badanie START wykazało, że zastosowanie testosteronu w postaci żelu prowadzi do poprawy libido i sprawności seksualnej, wzrostu liczby spontanicznych erekcji (w ciągu dnia i nocy), czasu ich trwania oraz zwiększa satysfakcję mężczyzn ze stosunku [33].

Nastrój, depresja

Niedobór testosteronu może prowadzić do obniżenia witalności i radości z życia, poczucia ciągłego zmęczenia, zaburzeń poznawczych, uderzeń gorąca oraz bezsenności [34].

Badanie przeprowadzone na grupie 830 mężczyzn w średnim wieku 70 lat wykazało, że niskie stężenie testosteronu koreluje z obniżeniem nastroju i bardziej nasilonymi objawami depresji [35].

Przypuszcza się, że niski poziom testosteronu u starszych mężczyzn może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Zaobserwowano także, że 40% pacjentów, którzy nie reagują na klasyczną terapię depresji, posiadało obniżone stężenie testosteronu we krwi [36].

Wysokie dawki testosteronu prowadzą do wzrostu aktywności transportera dla serotoniny (SERT), będącego punktem uchwytu wielu leków antydepresyjnych, takich jak SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny). Metaanaliza 16 badań, w których uczestniczyło łącznie 944 mężczyzn z hipogonadyzmem, wykazała, że terapia testosteronem prowadzi do poprawy wyników leczenia zarówno dystymii i lekkiej depresji, jak i ciężkiej depresji [37]. Podobne efekty zaobserwowano u osób z zaburzeniami poziomu testosteronu niezwiązanymi z hipogonadyzmem.

Poza ciężkimi epizodami depresji, **większość badań potwierdza skuteczność testosteronu w łagodzeniu objawów depresji.** Terapia testosteronem zmniejsza uczucie zmęczenia, jednocześnie nie powoduje wzrostu pobudzenia i agresji u mężczyzn, którzy wcześniej nie prezentowali takich zaburzeń. Wpływa też nieznacznie na poprawę nastroju. Leczenie mężczyzn z hipogonadyzmem zwiększa ich witalność, poprawia samopoczucie oraz relacje interpersonalne, ponadto zmniejsza nasilenie negatywnych cech, takich jak gniew, nerwowość oraz drażliwość [38]. Wyniki badań nie są jednak jednomyślne. Spitzer i in. oraz Kim i in. nie zaobserwowali istotnej poprawy nastroju po kuracji testosteronem [39,40].

Cukrzyca, zespół metaboliczny, układ sercowo-naczyniowy

Wiele komponentów zespołu metabolicznego, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki glukozy, sprzyja obniżeniu stężenia testosteronu w osoczu oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) [41]. Wykazano, że niski poziom testosteronu u mężczyzn z DM2 koreluje ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie. Badanie retrospektywne przeprowadzone na 1031 mężczyznach z hipogonadyzmem, z których 372 przyjmowało terapię testosteronem, wyka-

zało, że śmiertelność w tej grupie była o 11% niższa w stosunku do nieleczonych. Najkorzystniejsze efekty zaobserwowano u młodszych mężczyzn i mężczyzn z DM2. Hormonalna terapia zastępcza wpływa na zmniejszenie insulinooporności i poprawę kontroli glikemii [42].

Otyłość brzuszna sprzyja obniżeniu stężenia testosteronu w osoczu, co predysponuje do nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej i zmniejszonej ilości beztłuszczowej masy ciała. Istnieją dowody sugerujące, że występuje odwrotna zależność między stężeniem testosteronu w surowicy a stopniem otyłości u mężczyzn [43].

Testosteron stymuluje lipolizę i zmniejsza syntezę kwasów tłuszczowych. Mężczyźni z niskim poziomem testosteronu mają zwykle wyższy poziom cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz są bardziej narażeni na występowanie dyslipidemii [44]. Podanie egzogennego testosteronu prowadzi do obniżenia stężenia LDL oraz trójglicerydów, jednak nie wpływa negatywnie na stężenie HDL. Niekorzystna korelacja pomiędzy poziomem testosteronu a LDL u osób z chorobą sercowo-naczyniową pozwala przypuszczać, że niski poziom testosteronu sprzyja rozwojowi miażdżycy [45].

Badania epidemiologiczne wykazały, że **niskie stężenia testosteronu w surowicy są związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i śmiertelnością.** W porównaniu do mężczyzn nieleczonych, hormonalna terapia zastępcza wpływa na zmniejszenie śmiertelności u mężczyzn z niedoborem testosteronu i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto łagodzi niedokrwienie mięśnia sercowego u osób z chorobą wieńcową oraz poprawia wydolność u mężczyzn z zastoinową niewydolnością serca [46].

Pojawiają się także nieliczne badania sugerujące, że hormonalna terapia zastępcza może zwiększać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u mężczyzn > 75. r.ż., jednakże badaniom tym zarzuca się znaczne uchybienia metodologiczne [47,48].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Łagodny rozrost prostaty (BPH), objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS)

Łagodny rozrost prostaty (BPH) występuje u ok. 50% mężczyzn w wieku 50 lat i 90% mężczyzn w wieku powyżej 80 lat [49]. Dihydrotestosteron (DHT), wysoce aktywny metabolit powstały na drodze aromatyzacji z testosteronu, odpowiedzialny jest za aktywację receptorów androgenowych, która stymuluje rozrost prostaty. Starsze badania wykazywały, że podawanie egzogennego testosteronu prowadziło do zwiększania objętości prostaty [50,51]. Jednakże obecnie większość badań nie wykazuje negatywnego wpływu egzogennych androgenów na PSA (swoisty antygen sterczowy) lub objętość prostaty u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem [52]. W randomizowanym badaniu 44 mężczyzn z hipogonadyzmem Marks i wsp. nie zaobserwowali znaczącego wzrostu poziomu testosteronu lub DHT w tkance prostaty w czasie leczenia testosteronem [53].

Różnice objętości prostaty u osób leczonych i nieleczonych testosteronem nie były istotne statystycznie [54]. Szczególna ostrożność jest wskazana u mężczyzn ze skrajnie niskimi stężeniami testosteronu. BPH jest jednym z czynników mogących nasilać objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS). Hipogonadyzm jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju LUTS. Obecne dowody sugerują, że **hormonalna terapia zastępcza nie nasila LUTS**, a nawet może je łagodzić [55].

Rak prostaty

Częstość występowania raka prostaty jest znacznie mniejsza u osób z hipogonadyzmem, jednak jeśli już wystąpi – rokowanie jest złe [56].

Całkowita supresja androgenów poprzez kastrację, jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka prostaty, prowadzi do znaczniej regresji nowotworu [57]. Na tej podstawie wysu-

nięto teorię, że wysoki poziom androgenów może być istotnym czynnikiem raka prostaty. Krótkoterminowe badania randomizowane dowodzą, że testosteron nie wpływa na zmianę struktury histologicznej prostaty oraz nie powoduje wzrostu poziom testosteronu i DHT w prostacie [58].

Z powodu braku dużych randomizowanych badań klinicznych **nie ma obecnie ostatecznych dowodów na to, że podawanie egzogennego testosteronu zwiększa ryzyko wystąpienia raka prostaty** [59]. Dostępne badania sugerują, że z perspektywy onkologicznej bezpieczne jest rozpoczęcie hormonalnej terapii testosteronem u mężczyzn z niedoborem tego hormonu, u całkowicie wyleczonych z raka prostaty lub z negatywnym wywiadem onkologicznym.

U mężczyzn z aktywną chorobą nowotworową lub podlegających aktywnemu nadzorowi onkologicznemu hormonalna terapia testosteronem jest bezwzględnie przeciwwskazana [60]. U mężczyzn z objawami niedoboru testosteronu po chirurgicznym leczeniu raka gruczołu krokowego lub po całkowitym leczeniu radio- albo brachyterapią bez oznak aktywnej choroby nowotworowej (prawidłowe PSA, brak zmian w badaniu odbytnicy, brak przerzutów do kości i innych narządów) można rozważyć ostrożne wdrożenie terapii. Nie powinno rozpoczynać się leczenia testosteronem przed upłynięciem roku od zakończenia terapii lub u pacjentów z objawami wznowy nowotworu [61,62].

Policytemia

Potencjalne mechanizmy wyjaśniające związek między testosteronem a policytemią obejmują wpływ testosteronu na hepcydynę i gospodarkę żelaza, ale przede wszystkim na wzrost syntezy erytropoetyny. W badaniach naukowych jednoznacznie wykazano znaczący, ponadtrzykrotny wzrost ryzyka policytemii u mężczyzn poddanych hormonalnej terapii zastępczej testosteronem w stosunku do osób nieleczonych. W wyniku policytemii mogą pojawić się objawy wynikające z nadmiernej lepkości krwi, takie jak ból głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia i parestezje.

Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem należy zbadać wyjściową wartość hematokrytu, a następnie kontrolować je w czasie leczenia. **U pacjentów z objawami policytemii oraz hematokrytem powyżej 54% należy przerwać terapię** [63].

Pozostałe skutki uboczne mogące pojawić się w przebiegu terapii testosteronem zostały przedstawione w tab. nr 2.

Podsumowanie

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej testosteronem łagodzi niekorzystne efekty niedoboru androgenów, co w znaczący sposób może wpływać na poprawę jakości życia pacjenta.

Przed przepisaniem testosteronu należy poinformować pacjenta o jego potencjalnych ne-

Tabela 2. Przeciwwskazania do leczenia testosteronem i potencjalne działania niepożądane

Przeciwwskazania	Potencjalne skutki uboczne
Rak gruczołu krokowego	Rak gruczołu krokowego
Rak piersi	Ginekomastia/rak piersi
Guzek prostaty lub PSA > 4 ng/ml lub PSA > 3 ng/ml i wysokie ryzyko raka prostaty	Łagodny rozrost gruczołu krokowego
Hematokryt > 54%	Policytemia
Ciężkie objawy ze strony dolnych dróg moczowych	Obturacyjny bezdech senny
Ciężki bezdech nocny	Trądzik
Ciężka przewlekła niewydolność serca NYHA IV	Retencja płynów
Niepłodność męska, ale chęć posiadania dzieci	Choroba sercowo-naczyniowa

gatywnych działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić. Terapię testosteronem powiązano z rakiem prostaty, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, czy obturacyjnym bezdechem sennym, jednakże nie ma obecnie jednoznacznych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających tę korelację.

Odpowiednio wyselekcjonowana grupa pacjentów, bez czynników ryzyka, będących pod stałą kontrolą lekarza, w większości osiągnie pozytywne korzyści leczenia w postaci zwiększenia poziomu energii, libido, masy mięśniowej, funkcji poznawczych i gęstości kości.

W związku z korzystnym działaniem testosteronu na gospodarkę węglowodanową trwają badania mające ocenić możliwość wykorzystania tego hormonu w leczeniu cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego u mężczyzn.

Rosnąca świadomość społeczeństwa i zainteresowanie tematem hormonalnej terapii zastępczej u mężczyzn w najbliższych latach może doprowadzić do dalszego rozwoju, a w rezultacie powszechnej dostępności tej metody na wzór hormonalnej terapii zastępczej u kobiet. © ℗

Autor korespondujący:
Edyta Jankowiak
edytajankowiak@o2.pl
Nadesłano: 02-05-2020

Piśmiennictwo:

1. Miah S, Tharakan T, Gallagher KA, Shah TT, Winkler M, Jayasena CN, Ahmed HU, Minhas S. The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. F1000Res. 2019;8. doi: 10.12688/f1000research.16497.1.
2. Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. World J Mens Health. 2017 Aug;35(2):65-76. doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.65.
3. FDA (U.S. Food and Drug Administration) – FDA approves new oral testosterone capsule for treatment of men with certain forms of hypogonadism, 27 March 2020.
4. Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. Transl Androl Urol. 2016 Dec;5(6):834-843. doi: 10.21037/tau.2016.07.10. Review.
5. Yassin AA, Haffejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. Clin Interv Aging. 2007;2(4):577-90. Review.
6. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. Clin Interv Aging. 2009;4:397-412. doi: 10.2147/cia.s4466.
7. Salehian B, Wang C, Alexander G, Davidson T, McDonald V, Berman N, Dudley RE, Ziel F, Swerdloff RS. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate--a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Dec;80(12):3567-75. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530600.
8. Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, Reincke M, Bouloux PM, Grossman AB. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2039-43. doi: 10.1210/jc.2003-030319.
9. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Oct;55(4):531-6. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01357.x.
10. Natesto™ [package insert]. Malvern (PA): Endo Pharmaceuticals; May 2015.
11. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Guidelines on male hypogonadism. Eur Assoc Urol 2017.
12. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
13. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3813-7. doi: 10.1210/jc.2004-0143.
14. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, Wang PY, Nielson C, Wu F, Tajar A, Labrie F, Vesper H, Zhang A, Ulloor J, Singh R, D'Agostino R, Vasan RS. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(8):2430-9. doi: 10.1210/jc.2010-3012.
15. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, S werdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Review.
16. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, Allan CA, Ly LP, Conway AJ, McLachlan RI, Handelsman DJ. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):755-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x.
17. 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 Nov;159(5):507-14. doi: 10.1530/EJE-08-0601.
18. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. Steroids. 2009 Mar;74(3):296-305. doi: 10.1016/j.steroids.2008.10.003.
19. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. Eur J Rheumatol. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30.
20. 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 Aug;82(8):2386-90. doi: 10.1210/jcem.82.8.4163.
21. Basurto L, Zarate A, Gomez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. Aging Male. 2008 Sep;11(3):140-5. doi: 10.1080/13685530802273715.
22. Jo DG, Lee HS, Joo YM, Seo JT. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome. Yonsei Med J. 2013 Nov;54(6):1331-5. doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1331.
23. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, Lieberman SA, Tipton K, Wolfe RR, Urban RJ. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Mar;282(3):E601-7. doi: 10.1152/ajpendo.00362.2001.
24. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Arch Intern Med. 2008 Jan 14;168(1):47-54. doi: 10.1001/archinternmed.2007.2.
25. Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, Volek JS, Maresh CM. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. Sports Med. 2010 Dec 1;40(12):1037-53. doi: 10.2165/11536910-000000000-00000.
26.Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, Bhasin S. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. J Am Geriatr Soc. 2008 Nov;56(11):1991-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01927.x.
27. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):639-50. doi: 10.1210/jc.2009-1251.

Całość piśmiennictwa dostępna na www.gabinetprywatny.pl