

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny

Studium Kształcenia Podyplomowego

FARMAKOTERAPIA HIPOGONADYZMU WTÓRNEGO
U MĘŻCZYŹN PLANUJĄCYCH POTOMSTWO

mgr farm. Alicja Chodaczek

Praca pogładowa
w ramach szkolenia specjalizacyjnego z farmacji klinicznej

Opiekun szkolenia:
mgr farm. spec. farm. klinicznej Jakub Zublewicz

Styczeń 2024

STRESZCZENIE

Męski hipogonadyzm jest stanem klinicznym charakteryzującym się objawami niewydolności jąder i utrzymującym się niskim stężeniu testosteronu w surowicy. Takie objawy jak upośledzenie funkcji seksualnych, spadek energii życiowej, otyłość trzewna czy zaburzenia snu mogą znacząco obniżać jakość życia pacjentów z hipogonadyzmem. Prawidłowa diagnostyka pozwala na wdrożenie odpowiedniej terapii, która jest wypadkową przyczyny hipogonadyzmu, wieku pacjenta i jego indywidualnych potrzeb. Leczenie hipogonadyzmu ma na celu wyrównanie niedoboru testosteronu i przywrócenie lub podtrzymanie prawidłowej spermatogenezy.

W przypadku istnienia przyczyn odwracalnych hipogonadyzmu, takie interwencje niefarmakologiczne jak obniżenie masy ciała, czy zdrowy tryb życia mogą okazać się lecznicze. Terapia zastępcza testosteronem jest standardową metodą leczenia hipogonadyzmu, która w krótkim czasie korzystnie wpływa na objawy kliniczne hipogonadyzmu. Istotną wadą tej terapii jest hamowanie przez egzogeny testosteron wydzielania gonadotropin przez przysadkę mózgową, co blokuje funkcję plemnikotwórczą jąder. Ze względu na to działanie terapia testosteronem jest przeciwwskazana u mężczyzn mających w planach ojcostwo w krótkim czasie. U tych pacjentów skutecznym rozwiązaniem może być terapia gonadotropinami, a w ramach terapii off-label, selektywnymi modulatorami receptora estrogenowe i inhibitorami aromatazy.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) i Europejskiej Akademii Andrologii (EAA). Jego celem jest omówienie diagnostyki i możliwości farmakologicznego leczenia hipogonadyzmu wtórnego u mężczyzn planujących potomstwo.

Wprowadzenie

Spermatogeneza w nabłonku plemnikotwórczym jąder oraz funkcja wydzielnicza jąder pozostaje pod kontrolą osi podwzgórze-przysadka-jądra. Gonadoliberyna (GnRH) produkowana w podwzgórzcu pulsacyjnie pobudza przedni płatek przysadki, gdzie pod jej wpływem uwalniane są hormony gonadotropowe: hormon luteinizujący (LH) oraz hormon folikulotropowy (FSH). Te regulują dojrzewanie i czynność jąder. LH pobudza syntezę testosteronu przez komórki Leydiga, natomiast FSH wpływa na komórki Sertolego i aktywuje dojrzewanie plemników [1].

U zdrowych mężczyzn 60–70% krążącego testosteronu pozostaje związana z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Pozostały krążący testosteron pozostaje związany z białkami o niższym powinowactwie (albuminą, α -1 kwaśną glikoproteiną i białkiem wiążącym kortykosteroidy). Tylko 1–2% testosteronu pozostaje bez połączenia z białkami. Testosteron związany z białkami o niższym powinowactwie może łatwo dysocjować w łożysku kapilarnym wielu narządów tworząc „biodostępny” testosteron [2].

W prawidłowych jądrach występuje około 25 mg testosteronu. Dziennie jądra wydzielają około 5–10 mg testosteronu, oraz mniejsze ilości innych androgenów, takich jak androstendion i dihydrotestosteron (DHT). Niewielka ilość pozagonadalnego testosteronu pochodzi z krążącego słabego prekursora androgenów nadnerczowych, dehydroepiandrosteronu (DHEA).

Testosteron i jego prekursor, androstendion mogą być aromatyzowane przez aromatazę p450 do bioaktywnych metabolitów, odpowiednio 17- β -estradiolu (E2) i estronu (E1). Komórki Leydiga mogą także bezpośrednio wytwarzać i uwalniać do krwioobiegu niewielkie ilości estrogenów w ilości 5–10 μ g dziennie (do 20% krążących estrogenów).

Definicja i klasyfikacja hipogonadyzmu męskiego (HG)

Hipogonadyzm męski jest zespołem klinicznym wynikającym z niewydolności jąder do produkcji prawidłowego poziomu testosteronu (T) i/lub produkcji plemników na skutek dysfunkcji jednego lub więcej poziomów na osi podwzgórze-przysadka-jądra [1].

Obraz kliniczny hipogonadyzmu u mężczyzny zależy od wieku, w którym wystąpił niedobór testosteronu. Jeśli problem zaczyna się w okresie życia płodowego i jest spowodowany całkowitą niewrażliwością na androgeny lub defekty enzymatyczne blokujące syntezę androgenów, fenotyp kliniczny może rozciągać się od prawie całkowitego fenotypu żeńskiego po różne defekty wirylizacji i dwuznaczne narządy płciowe (mikropenis, spodziectwo i wnętrostwo). Hipogonadyzm ujawniający się w okresie pokwitania z powodu łagodnych wad centralnych lub obwodowych np. w zespole Klinefeltera, może skutkować opóźnionym dojrzewaniem płciowych i ogólnym fenotypem eunochooidalnym (skąpe owłosienie na ciele, wysoki głos, małe jądra, prącie i prostata). Jeśli hipogonadyzm rozwija się w wieku dorosłym objawy niedoboru androgenów są zazwyczaj łagodne, trudne do rozpoznania i często mylone z procesem starzenia się lub przewlekłą chorobą współistniejącą. Objawy kliniczne zwykle wiążą się ze zmniejszonym libido, zaburzeniami erekcji, brakiem porannych erekcji oraz objawami ogólnoustrojowymi, takimi jak demineralizacja kości, zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia nastroju i snu [1].

Tabela 1. Objawy kliniczne typowe dla niedoboru androgenów [2]

- **Objawy seksualne:**
obniżony popęd płciowy i zmniejszona aktywność seksualna
zaburzenia erekcji
rzadsze i słabsze erekcje ranne lub spontaniczne
-

- **Objawy kliniczne i oznaki niedoboru androgenów:**
małe jądra, niepłodność,
zmniejszone owłosienie ciała, ginekomastia,
obniżenie suchej masy ciała i siły mięśniowej
otyłość trzewna, zespół metaboliczny,
oporność na insulinę i cukrzyca typu 2, łagodna anemia
obniżona mineralizacja kości (osteoporoza) i złamania przy małych urazach
-
- **Objawy intelektualne i psychowegetatywne:**
uderzenia gorąca, zmiany nastroju, złość,
zmęczenie, zaburzenia snu, depresja,
obniżona sprawność intelektualna
-

Tabela 2. Objawy sugerujące hipogonadyzm o początku przedpokwitaniowym [2]

opóźnione dojrzewanie płciowe, małe jądra,
wnętrostwo, ginekomastia, wysoki głos
niezamknięte nasady kości,
kontynuacja wzrostu w okresie dorosłości
eunuchoidalne proporcje ciała
skąpe owłosienie ciała lub skąpy zarost
niepłodność, niska masa kostna
sarkopenia (mała masa i siła mięśniowa)
zmniejszony popęd płciowy lub aktywność seksualna

Podział hipogonadyzmu

Najbardziej powszechna klasyfikacja różnicuje hipogonadyzm w zależności od umiejscowienia jego przyczyny.

Nieprawidłowości na poziomie jąder powodują hipogonadyzm pierwotny (hipogonadyzm hipergonadotropowy), przy którym poziom gonadotropin jest podwyższony, co ma pobudzić aktywność jąder. Wady na poziomie podwzgórza lub przysadki powodują hipogonadyzm wtórny (centralny, hipogonadyzm hipogonadotropowy [HH]). Wada zlokalizowana w podwzgórzu skutkuje obniżonym stężeniem GnRH, gdy jest umiejscowiona w przysadce mózgowej - obniżonym lub niewłaściwie prawidłowym stężeniem LH i FSH. Jeśli dysfunkcja dotyczy każdego z poziomów na osi podwzgórze-przysadka-jądra, wówczas hipogonadyzm jest związany z niskim stężeniem T, upośledzeniem spermatogenezy, oraz zmiennym poziomem gonadotropin, zależnym od tego, czy dominuje HG pierwotny czy wtórny [3].

Hipogonadyzm może również wynikać ze schorzeń prowadzących do zmniejszonej wrażliwości lub niewrażliwości tkanek docelowych na testosteron i jego metabolity. Wówczas objawom klinicznym niedoboru testosteronu towarzyszy normalne lub nawet podwyższone stężenie testosteronu [1].

Kolejny podział uwzględnia mechanizm leżący u podstaw hipogonadyzmu - podłoże organiczne lub czynnościowe. Hipogonadyzm organiczny (klasyczny) jest spowodowany wrodzoną, strukturalną lub destrukcyjną chorobą, która powoduje trwałą dysfunkcję podwzgórza, przysadki lub jąder. Natomiast HG czynnościowy opiera się na braku jakichkolwiek rozpoznanych zmian organicznych w osi podwzgórze-przysadka-jądra i powinien być leczony w pierwszej kolejności poprzez usunięcie przyczyny pierwotnej lub leczenie powiązanych chorób współistniejących [3].

Częstość występowania hipogonadyzmu męskiego wzrasta wraz z wiekiem co potwierdziło duże badanie kohortowe EMAS (European Male Aging Study) [4].

W badaniu EMAS hipogonadyzm późny tzw. LOH (*late-onset hypogonadism*) został zdefiniowany przez obecność 3 objawów seksualnych (zaburzenia erekcji, braku porannych erekcji, obniżonego libido) równocześnie ze stężeniem testosteronu całkowitego we krwi poniżej 11 nmol/l.

Przy powyższych kryteriach wykazano występowanie LOH u 2,1% mężczyzn w przedziale wiekowym 40-79 lat. Zauważono tendencję wzrostową występowania hipogonadyzmu wraz z wiekiem: w przedziale wiekowym 40–49 lat u 0,1% mężczyzn; w wieku 50–59 lat u 0,6%; w wieku 60–69 lat u 3,2%; w wieku 70–79 lat u 5,1% mężczyzn.

Należy podkreślić, iż u zdrowych, starzejących się mężczyzn występuje jedynie niewielki, stopniowy spadek poziomu testosteronu z roku na rok. Wykazano, że do 80 roku życia starzenie wiąże się z niskim odsetkiem hipogonadyzmu, a jego głównymi przyczynami są otyłość trzewna, choroby współistniejące (cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny) i zły ogólny stan zdrowia.

Diagnostyka

Rozpoznanie hipogonadyzmu u mężczyzn jest zalecane wyłącznie na podstawie obecności objawów klinicznych lub oznak niedoboru T w połączeniu ze stale niskimi porannymi stężeniami T całkowitego w surowicy. Oprócz porannego oznaczenia całkowitego T u wszystkich pacjentów z podejrzeniem hipogonadyzmu czynnościowego, należy oznaczyć hormon luteinizujący (LH) w celu odróżnienia przyczyny pierwotnej od wtórnej. Hipogonadyzm czynnościowy należy rozpoznać dopiero po wykluczeniu organicznych przyczyn hipogonadyzmu [1].

Rozpoznanie niedoboru testosteronu powinno być ograniczone do mężczyzn z utrzymującymi się objawami sugerującymi hipogonadyzm (Tabela 1. i 2.) i poprzedzone oceną występowania

współistniejących chorób oraz stosowanych leków i substancji mogących zakłócać produkcję i działanie testosteronu [5].

Stężenia testosteronu we krwi wykazują znaczną okołodobową i zależną od dnia zmienność wewnątrzsobniczą. Mogą również przejściowo ulec obniżeniu podczas ostrej choroby, w wyniku stosowania leków, lub po spożyciu glukozy czy posiłku. Dlatego rekomenduje się pomiar testosteronu na czczo między godziną 7 a 11 rano. Ocena stężenia T całkowitego w surowicy powinna być przeprowadzona wiarygodną metodą co najmniej dwukrotnie, z próbek pobranych w różnych dniach [5]. Prawidłowy zakres referencyjny określony dla młodych mężczyzn wynosi 9,6–30 nmol/l (280–873 ng/dl) [3].

Wartości testosteronu całkowitego powyżej 12 nmol/l (>350 ng/dl) wskazują na małe prawdopodobieństwo rozpoznania hipogonadyzmu.

Hipogonadyzm jest najczęściej diagnozowany u pacjentów ze stale utrzymującym się stężeniem testosteronu na poziomie poniżej 8 nmol/l (<231 ng/dl). Jeśli stężenia T mieszczą się w dolnych granicach normy, w zakresie 8-12 nmol/l (231-350 ng/dl) zaleca się obliczenie wolnego testosteronu (fT) przy użyciu kalkulatorów fT oraz oznaczenie we krwi globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Oznaczenie SHBG dotyczy pacjentów u których schorzenia towarzyszące lub przyjmowane leki, mogą zmieniać stężenie SHBG [5].

U mężczyzn ze zdiagnozowanym hipogonadyzmem zaleca się pomiar w surowicy stężenia hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) w celu rozróżnienia między hipogonadyzmem pierwotnym i wtórnym, co w konsekwencji ma znaczenie dla dalszej diagnostyki i leczenia pacjenta oraz umożliwi rozpoznanie niepłodności i innych chorób towarzyszących [1].

Zalecane oznaczenie prolaktyny (PRL) pozwala na wykluczenie przyczyn organicznych na poziomie przysadki (gruczolak przysadki), a u pacjentów z obniżonym libido może być traktowane jako badanie przesiewowe pierwszego rzutu. Hiperprolaktynemia odpowiada za występowanie zaburzeń erekcji u 16% pacjentów i oligospermię u około 11% mężczyzn. Wysokie stężenie PRL blokuje oś podwzgórze-przysadka-jądra poprzez hamowanie pulsacyjnego wydzielania hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) [6].

Zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego przysadki (MRI) przy wtórnym hipogonazmie w przypadku potwierdzenia hiperprolaktynemii lub innych typowych dla guza przysadki objawów, jak zaburzenia widzenia czy bóle głowy. Sugeruje się wykonanie MRI przysadki mózgowej również w przypadku ciężkiego hipogonadyzmu (T<6 nmol/l) z niewystarczającym poziomem gonadotropin [5].

U mężczyzn z pierwotnym hipogonadyzmem o nieznannej etiologii, szczególnie u tych z objętością jąder wynoszącą poniżej 6 ml, zaleca się badanie kariotypu w celu rozpoznania zespołu Klinefeltera (zespół 47,XXY) [3].

W wątpliwych przypadkach w ustaleniu rozpoznania pomocnymi mogą okazać się próby czynnościowe [7].

Do oceny zdolności wydzielniczej przysadki w zakresie gonadotropin wykorzystuje się dwa testy:

- Test z gonadoliberyną (GnRH)
Prawidłowe jest co najmniej 2-krotne zwiększenie stężenia LH i 1,5-krotne FSH po 30–45 minutach od podaniu GnRH dożylnie w dawce 100mg
- Test z klomifenem (antyestrogen)
Klomifen w dawce 50 mg podawany jest doustnie przez 7-10 dni. Prawidłowy jest przyrost stężenia LH o 100%, FSH o 20–50% i testosteronu o 30–220%.

Do oceny zdolności wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga jąder służy próba z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG). Prawidłowym jest co najmniej 2-krotny przyrost stężenia testosteronu po 72 godzinach po jednorazowym domięśniowym podaniu hCG w dawce 5000 IU lub 4000 IU hCG przez 4 dni.

U pacjentów starających się o potomstwo należy wykonać co najmniej dwukrotnie analizę nasienia w odstępie kilku tygodni. Przed badaniem należy zachować abstynencję seksualną przez 2-7 dni, a próbka powinna być poddana badaniu w ciągu 1 godziny od wytrysku [8].

Ocenę nasienia należy przeprowadzić przy ścisłym przestrzeganiu wartości referencyjnych określonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) dla parametrów nasienia ludzkiego. Są to wartości, które statystycznie u mężczyzn z analogicznymi wynikami skutkowały zapłodnieniem partnerki w okresie do 12. miesięcy. Granice normy odzwierciedlają 5 percentyl uzyskanych wyników .

Uaktualnione w 2021 roku normy nasienia ludzkiego przedstawiają się jak poniżej [8]:

- objętość ejakulatu: $\geq 1,4$ ml
- koncentracja plemników: ≥ 16 mln/ml
- całkowita liczba plemników w ejakulacie: ≥ 39 mln
- ruchliwość całkowita: $\geq 42\%$
- ruchliwość postępową: $\geq 30\%$
- żywotność (% plemników żywych): $\geq 54\%$
- morfologia plemników: $\geq 4\%$ prawidłowych form
- pH $\geq 7,2$.

Odchylenia od podanych norm pozwalają zdefiniować:

- oligozoospermie przy wartości < 15 milionów plemników/ml
- astenozoospermie przy wartości $< 32\%$ postępowych ruchliwych plemników
- teratozoospermie przy wartości $< 4\%$ postaci prawidłowych
- oligoastenoteratozoospermie, gdy wszystkie trzy powyższe anomalie występują jednocześnie;
- azoospermie przy całkowitym braku plemników w nasieniu.

Należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi żaden z indywidualnych parametrów nasienia nie jest sam w sobie parametrem diagnostycznym niepłodności.

Jeżeli badanie nasienia jest prawidłowe według kryteriów WHO, wystarczy jedno badanie. Jeżeli wyniki co najmniej dwóch badań są nieprawidłowe, wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań andrologicznych.

WHO definiuje niepłodność jako niemożność uzyskania ciąży przez okres 12. miesięcy, mimo regularnych stosunków płciowych (2–4 razy w tygodniu), bez stosowania metod antykoncepcyjnych [8]. Według szacunków problem ten dotyczy około 15% par starających się o potomstwo. U około 50% spośród tych par przyczyna powiązana jest z niepłodnością męską, zwykle w połączeniu z nieprawidłowymi parametrami nasienia.

LECZENIE

Celem leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn jest uzyskanie poziomu testosteronu w zakresie wartości prawidłowych co ma umożliwić rozwój i utrzymanie wtórnych cech płciowych oraz skorygowanie objawów niedoboru testosteronu [1].

Wtórny HG może wynikać z przyczyn funkcjonalnych takich jak otyłość, alkohol czy choroby ogólnoustrojowe, wówczas może być odwracalny po leczeniu choroby podstawowej, zmianie stylu życia lub zaprzestaniu stosowania substancji szkodliwych.

Udowodniono, iż redukcja masy ciała poprawia stężenie T proporcjonalnie do uzyskanej utraty masy ciała. Podobne wyniki odnotowano także w przypadku aktywności fizycznej: ćwiczenia fizyczne mogą zwiększać poziom T, szczególnie u osób starszych, z korzyścią proporcjonalną do ilości i czasu trwania aktywności. Zalecane jest 150 do 300 minut tygodniowo ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności [9].

Jeśli to możliwe zaleca się wcześniejsze odstawienie lub zredukowanie dawek przyjmowanych leków, które mogą wpływać na poziom testosteronu, takich jak opioidy, glikokortykosteroidy czy steroidy anaboliczne [1].

Odstawienie opioidów u osób uzależnionych może normalizować poziom testosteronu w ciągu 1 miesiąca [10]. W przypadku odstawienia sterydów anaboliczno-androgenowych blokada osi podwzgórze-przysadka-jądra może się utrzymywać przez wiele tygodni. Wykazano, że po odstawieniu sterydów stosowanych przez średni okres 12 tygodni, poziom gonadotropin powracał do normy po 13–24 tygodniach, natomiast poziom T w surowicy nie wracał do normy po 16 tygodniach i pozostawał wciąż obniżony. Powrót cech nasienia do normy następował w czasie od 8 do 30 tygodni [11].

W przypadku hipogonadyzmu wtórnego o organicznym podłożu (np. guz przysadki mózgowej, hiperprolaktynemia) w pierwszej kolejności należy wdrożyć możliwe leczenie przyczyny

pierwotnej. Hiperprolaktynemia może być skutecznie i szybko leczona agonistami dopaminy (kabergolina, bromokryptyna)[6].

U hipogonadalnych mężczyzn z zaburzeniami erekcji należy zastosować terapię inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil, wardenafil) jako terapię pierwszego rzutu i dodać terapię testosteronem w przypadku słabej reakcji na PDE5 [1].

Zaleca się leczenie testosteronem egzogennym u hipogonadalnych dorosłych pacjentów tylko wtedy gdy zastosowanie powyższych zaleceń okazało się nieskuteczne i nadal są obecne objawy kliniczne hipogonadyzmu [5].

Zastępcza terapia testosteronem egzogennym jest przeciwwskazana u mężczyzn leczących niepłodność lub planujących potomstwo w krótkim czasie, u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z rakiem piersi, hematokrytem >54% oraz ciężką przewlekłą niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) [2].

Egzogenny testosteron przy korzystnym wpływie na objawy kliniczne hipogonadyzmu, hamuje jednocześnie wydzielanie gonadotropin i endogenego T co skutkuje upośledzeniem spermatogenezy. W przypadku wtórnego hipogonadyzmu terapia gonadotropinami może utrzymać prawidłowy poziom testosteronu i przywrócić produkcję nasienia.

TERAPIA GONADOTROPINAMI

U mężczyzn z wtórnym hipogonadyzmem zaleca się terapię gonadotropinami tylko wtedy, gdy pożądana jest płodność [1].

W hipogonadyzmie wtórnym stężenie gonadotropin jest niskie lub niewłaściwie prawidłowe z powodu upośledzenia funkcji podwzgórza lub przysadki mózgowej [3]. Terapia gonadotropinami egzogennymi naśladuje fizjologiczną funkcję LH i FSH w stymulowaniu jąder do produkcji testosteronu i nasienia. Skuteczność tej terapii opiera się na założeniu, że czynność jąder nie jest upośledzona i powinna odpowiadać na tę stymulację.

Dostępne gonadotropiny egzogenne [12]:

- ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG): rekombinowana (rhCG) lub uzyskiwana z moczu kobiet ciężarnych - działa jako analog LH stymulujący wytwarzanie T przez komórki Leydiga w jądrach
- ludzka gonadotropina menopauzalna (hMG) ekstrahowana z ludzkiego moczu, zawiera FSH i LH w stosunku 1:1
- folikulotropina (hFSH) dostępna w postaci pochodnej moczu (wysocze oczyszczony FSH, hpFSH), rekombinowanego ludzkiego FSH (rhFSH) oraz jako koryfolitropina alfa (długodziałający analog FSH).

Hormon luteinizujący (luteotropina) stymuluje produkcję testosteronu w jądrach, jednak ze względu na krótki okres półtrwania nie nadaje się do stosowania klinicznego [1].

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest hormonem glikoproteinowym zbudowanym z 237 aminokwasów składającym się z podjednostek alfa i beta. Podjednostka alfa jest strukturalnie identyczna z podjednostką alfa przysadkowych hormonów glikoproteinowych (TSH, LH i FSH). Podjednostka beta hCG składa się z szeregu 121 aminokwasów, które są identyczne z biologicznie aktywnym szeregiem 121 aminokwasów podjednostki beta LH odpowiedzialnej za interakcje z receptorem LH. Dzięki tym podobieństwom strukturalnym hCG wykorzystuje się do stymulacji produkcji testosteronu poprzez komórki Leydiga, bez jednoczesnego tłumienia osi podwzgórze-przysadka-jądra [13].

Do zalet rekombinowanych form gonadotropin, w porównaniu z pochodnymi moczu, należy nieograniczona dostępność, brak związków potencjalnie zanieczyszczających mocz, ich wadą jest wysoka cena przy braku istotnych korzyści klinicznych w porównaniu z preparatami otrzymywanymi z moczu [14].

Dostępne preparaty hCG można podawać domięśniowo lub podskórnie, natomiast pochodne FSH i hMG istnieją wyłącznie w postaci preparatów do podania podskórnego. HCG zwykle podaje się w dawkach 1000-2000 IU dwa do trzech razy w tygodniu. FSH zwykle podaje się w dawce 75-150 IU dwa lub trzy razy w tygodniu [1].

Schemat leczenia mężczyzn z wtórnym hipogonadyzmem zależy od tego, czy rozwinęła się u nich niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa przed czy po okresie dojrzewania. Mężczyźni z hipogonadyzmem rozpoczynającym się przed okresem dojrzewania częściej będą wymagać uzupełniania zarówno FSH jak i LH. Mężczyźni z hipogonadyzmem wtórnym rozpoczynającym się po okresie dojrzewania częściej będą wymagać podania tylko pochodnych LH [1].

Jeśli wtórny hipogonadyzm rozwinie się po okresie dojrzewania wówczas w celu stymulacji spermatogenezy zwykle podaje się w pierwszej kolejności sam hCG w dawce początkowej 250 IU 2 razy w tygodniu. Po osiągnięciu prawidłowego poziomu testosteronu dawkę hCG można zwiększyć do 2000 IU dwa razy w tygodniu. Stymulacja spermatogenezy za pomocą hCG zajmuje zwykle 4-6 miesięcy. Badanie nasienia należy przeprowadzać co 3 miesiące w celu oceny odpowiedzi.

Do terapii może zostać włączony FSH (75 IU podskórnie 3 razy w tygodniu), jeśli koncentracja plemników utrzymuje się <10 mln/ml. Dawka FSH jest zwiększana do dawki maksymalnej (150 IU podskórnie 3 razy w tygodniu), jeżeli nie doszło do zapłodnienia lub koncentracja plemników pozostaje <20 mln/ml po 6 miesiącach terapii skojarzonej hCG z FSH. Zwykle do zapłodnienia dochodzi po 2-3 latach leczenia gonadotropinami przy koncentracji plemników między 5 a 20 mln/ml. Pacjenci ci mogą być płodni przy niskiej liczbie plemników < 20 milionów/ml, ponieważ przy stymulacji gonadotropinami występuje duży odsetek ruchliwych plemników.

Długotrwałe stosowanie hCG w monoterapii powoduje zahamowanie rezydualnego wydzielania FSH, dlatego dołączenie egzogenego FSH jest często konieczne. Obecność plemniów w nasieniu stwierdza się zwykle po 3 do 9 miesiącach terapii skojarzonej hCG i FSH. Po osiągnięciu zadowalającej spermatogenezy można kontynuować leczenie samym hCG przez wiele miesięcy (u chorych z zachowanym rezydualnym wydzielaniem gonadotropin).

U mężczyzn u których hipogonadyzm wtórny rozwinął się w wieku przeddojrzewaniowym oraz z częściową lub prawidłową androgenizacją stymulację spermatogenezy rozpoczyna się od wysokich dawek hCG: 2 x 1500 IU/tydzień. Taka monoterapia hCG może być skuteczna u chorych z objętością jąder >4 ml. Jeżeli po 6-9 miesiącach leczenia stężenie testosteronu będzie utrzymywać się <12 nmol/l, należy zwiększyć dawkę hCG o 500-1000 IU na iniekcję do maksymalnej dawki 3x2500 IU/tydzień. Po 3-6 miesiącach stosowania hCG włączany jest hMG w dawce 3 x 75-150 IU/tydzień [1].

W czasie stymulacji spermatogenezy gonadotropinami ocenie podlegają jakość nasienia, stężenie testosteronu, LH, FSH oraz objętość jąder.

U większości pacjentów leczonych hCG lub terapią skojarzoną hCG i FSH udaje się uzyskać plemniki w ejakulacie. Na sukces stymulacji spermatogenezy wpływają liczne czynniki, jak przebyte wnetrostwo czy objętość jąder. Większa wyjściowa objętość jąder (> 4ml) jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie gonadotropinami. Przebyte wnetrostwo zmniejsza szansę stymulacji i wymaga dłuższego leczenia.

Doniesienia sugerujące, że wcześniejsza terapia testosteronem może mieć negatywny wpływ na wyniki leczenia gonadotropinami u mężczyzn z hipogonadyzmem wtórnym zostały później obalane w metaanalizie, która nie potwierdziła rzeczywistej negatywnej roli terapii testosteronem w kontekście przyszłej płodności [15].

Działania niepożądane terapii gonadotropinami są ograniczone. Terapia hCG może powodować ginekomastię (poprzez stymulację wydzielania estrogenów) oraz rzadziej, podwyższony hematokryt. Aby zminimalizować te skutki uboczne, dawkę terapii hCG należy utrzymywać na jak najniższym poziomie, dążąc do uzyskania poziomu T w niskim zakresie normy. Poziom T należy oznaczać tuż przed kolejnym wstrzyknięciem hCG [16].

TERAPIA GnRH

W celu stymulowania spermatogenezy u pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym (w tym o podłożu wrodzonym), alternatywą dla skojarzonej terapii ludzką hCG i FSH jest podanie pulsacyjne hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) za pomocą pompy infuzyjnej [1]. Leczenie GnRH jest skuteczne u pacjentów z podwzgórzową przyczyną hipogonadyzmu wtórnego, a jej skuteczność warunkuje zachowanie czynności hormonalnej przysadki oraz brak mutacji genu kodującego receptor dla GnRH w przysadce.

Bolusy z GnRH podaje się podskórnie co 120 minut w dawce początkowej 4 µg/bolus. Dawka ta jest zwiększana o 2 µg co 4 tygodnie do osiągnięcia stężenia T w zakresie 12-24 nmol/l. Prawidłowe stężenia T uzyskuje się po 3 do 12 miesiącach leczenia w zależności od dojrzałości jąder. Dawka niezbędna do indukcji spermatogenezy wynosi od 4 do 20 µg GnRH/bolus (25-600 ng/kg GnRH/bolus). Aby uzyskać zadowalającą spermatogenezę potrzeba od 1 do 3 lat leczenia a okres ten jest dłuższy u chorych z komponentą pierwotnego hipogonadyzmu (np. po przebytych wewnątrznie) [17].

Terapia GnRH jest droga i nie daje żadnych korzyści w porównaniu z gonadotropinami w leczeniu hipogonadyzmu wtórnego [1]. Obecnie jest rzadko stosowana w praktyce klinicznej.

W celu przywrócenia poziomu testosteronu i płodności u mężczyzn z wtórnym hipogonadyzmem czynnościowym lub niepłodnością idiopatyczną w wytycznych EAU [1] dopuszcza się możliwość zastosowania selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM) i inhibitorów aromatazy (IA) w leczeniu off-label. W praktyce SERM i IA są powszechnie stosowane przez specjalistów medycyny reprodukcyjnej i andrologów w celu zwiększenia poziomu T przy jednoczesnym utrzymaniu prawidłowej spermatogenezy [18].

SELEKTYWNE MODULATORY RECEPTORA ESTROGENOWEGO (SERM)

SERM wykazują specyficzną tkankowo aktywność agonisty lub antagonisty receptora estrogenowego w zależności od jego lokalizacji, prowadząc do zmiennych efektów w różnych tkankach. W ośrodkowym układzie nerwowym SERM, działają jako antagoniści receptora estrogenowego, hamując w ten sposób ujemne sprzężenie zwrotne estrogenu na podwzgórze i przysadkę mózgową. Powoduje to zwiększenie wydzielania LH i FSH, które stymulują produkcję endogennego testosteronu i spermatogenezę. Mechanizm działania SERM wymaga prawidłowej czynności osi podwzgórze-przysadka-jądra, dlatego wykluczone jest ich zastosowanie u mężczyzn z hipogonadyzmem pierwotnym i organicznym hipogonadyzmem centralnym [1].

SERM stosowane empirycznie u mężczyzn z czynnościowym hipogonadyzmem wtórnym:

- klomifen
- tamoksyfen

Ich wskazania rejestracyjne, to indukcja owulacji w przypadku klomifenu i leczenie raka piersi w przypadku tamoksyfenu.

U mężczyzn, cytrynian klomifenu podaje się zwykle w dawce 25 lub 50 mg na dobę lub co drugi dzień. Tamoksyfen jest stosowany zwykle w dawce 20–30 mg dziennie.

Zauważono, że objętość jąder przed leczeniem ≥ 14 ml i średnie stężenie LH ≤ 6 j.m./ml były czynnikami predykcyjnymi dobrej odpowiedzi na leczenie cytrynianem klomifenu [14].

Brak rejestracji zastosowania SERM w powyższych wskazaniach u mężczyzn znajduje uzasadnienie w braku wysokiej jakości randomizowanych badaniach klinicznych a w

konsekwencji utrudnioną ocenę uzyskanych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Przeprowadzone dotychczas badania są często niejednorodne i w większości z nich brakuje jasnego opisu badanej populacji. W większości badań w badanej populacji nie dokonano rozróżnienia pomiędzy organicznym i funkcjonalnym hipogonadyzmem wtórnym. W niektórych badaniach nie wykluczono pacjentów z pierwotnym hipogonadyzmem [14].

W kilku badaniach odnotowano istotny wzrost poziomu testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem stosujących terapię cytrynianem kломifenu utrzymujący się na stałym poziomie po 4 tygodniach od zainicjowania terapii. Odnotowano pozytywny wpływ SERM na parametry nasienia u mężczyzn z niepłodnością idiopatyczną, natomiast ich wpływ na parametry nasienia i poprawę objawów seksualnych u mężczyzn z czynnościowym centralnym hipogonadyzmem pozostaje niejasny [14].

Retrospektywna analiza 400 mężczyzn z hipogonadyzmem, leczonych cytrynianem kломifenu średnio przez 25,5 miesiąca, wykazała działania niepożądane jedynie u 8%. Najczęściej zgłaszano zmiany nastroju, niewyraźne widzenie, tkliwość piersi i przyrost masy ciała. Po terapii cytrynianem kломifenu istotnie wzrastało stężenie estradiolu [14]. W badaniu retrospektywnym oceniającym bezpieczeństwo stosowania tamoksyfenu u niepłodnych mężczyzn stosujących tamoksyfen przez okres 3-6 miesięcy zgłaszano minimalne skutki uboczne w tym obniżone libido (istotne dla pacjentów leczących bezpłodność), uderzenia gorąca, wypadanie włosów i przyrost masy ciała [1]. Działania niepożądane tamoksyfenu wydawały się bardziej ograniczone w przypadku stosowania tamoksyfenu w leczeniu niepłodności niż w przypadku raka piersi u mężczyzn lub raka prostaty. Ze względów bezpieczeństwa cytrynianu kломifenu i tamoksyfenu nie należy stosować u mężczyzn z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie [1]. To przeciwwskazanie wynika ze zwiększonego ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w populacji kobiet leczonych SERM. (nie jest jednak jasne, czy dotyczy mężczyzn).

INHIBITORY AROMATAZY (IA)

Inhibitory aromatazy (IA) hamują konwersję testosteronu do estradiolu. W przeciwieństwie do SERM inhibitory aromatazy obniżają poziom estrogenów przez co blokują mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego na oś podwzgórze-przysadka-jądra. Ta blokada prowadzi w konsekwencji do zwiększonej produkcji testosteronu [1].

Niesteroidowe inhibitory aromatazy stosowane empirycznie w leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn:

- anastrozol w dawce 1 mg na dobę
- letrozol w dawce 2,5 mg na dobę.

Oba leki we wskazaniach rejestracyjnych są stosowane w leczeniu raka piersi.

Aromataza jest enzymem cytochromu p450, u mężczyzn występuje w jądrach, prostaty, mózgu, kościach i tkance tłuszczowej. W wyniku aromatyzacji testosteron jest przekształcany w estradiol (E2). Estradiol poprzez ujemne sprzężenie zwrotne wpływa na podwzgórze i przysadkę mózgową, zmniejszając wydzielanie gonadotropowe, ostatecznie wpływając na spermatogenezę.

Aktywność aromatazy jest powiązana z niepłodnością męską charakteryzującą się dysfunkcją jąder z niskim poziomem testosteronu w surowicy i (lub) niskim stosunkiem testosteronu do estradiolu (stosunek T/E2 < 10) [18]. Inhibitory aromatazy (IA) poprzez odwracalne hamowanie izoenzymów 2A6 i 2C19 cytochromu p450 zmniejszają produkcję estrogenów. Obniżony poziom estrogenów hamuje negatywne sprzężenie zwrotne estrogenów na podwzgórze, powodując silniejsze impulsy GnRH, które stymulują przysadkę mózgową do zwiększenia produkcji FSH i LH [1].

Dostępne dane potwierdzają skuteczność terapii IA u mężczyzn z hipogonadyzmem i niską liczbą plemników, a także u mężczyzn, u których występują objawy niskiego poziomu testosteronu i zaburzonej równowagi między testosteronem i estradiolem.

Randomizowane badanie porównawcze cytrynianu kłomifenu (25 mg na dobę) i anastrozolu (1 mg na dobę) u 24 niepłodnych mężczyzn z czynnościowym hipogonadyzmem ośrodkowym wykazało znacząco wyższy poziom testosteronu w grupie cytrynianu kłomifenu niż w grupie anastrozolu po 12 tygodniach terapii [19]. Stężenie T w grupie anastrozolu (AZ) wzrosło z 248 do 408 ng/d, podczas gdy w grupie kłomifenu (CC) wzrosło z 254 do 571 ng/dl. Średni wzrost całkowitego T po 12 tygodniach terapii, w porównaniu z wartością wyjściową, był mniejszy w grupie AZ (69%) niż w grupie CC (130%) (P = 0,02). Stosunek T/E2 wzrósł w obu grupach od wartości wyjściowych (AZ=9,7, CC=9,3) do mierzonych po 12 tygodniach leczenia (AZ 17, CC 12). Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych była znacząca jedynie w grupie AZ. Nie u wszystkich pacjentów stężenie T uległo normalizacji do wartości >350 ng/dl: w grupie AZ 33% (4/12), w grupie CC 8% (1/12). W obu grupach nie odnotowano znaczących różnic w parametrach nasienia po 12 tygodniach terapii. W trakcie badania doszło do trzech ciąż, dwóch w grupie AZ i jednej w grupie CC.

Dla oceny korzyści ze stosowania inhibitorów aromatazy w leczeniu niepłodnych lub hipogonadycznych mężczyzn przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę obejmującą badania z 30 lat opublikowane do 2018 roku. Ogółem uwzględniono i krytycznie oceniono osiem oryginalnych artykułów z czego pięć dotyczyło niesteroidowych inhibitorów aromatazy (anastrozolu i letrozolu), a pozostałe trzy steroidowego inhibitora aromatazy, testolaktonu (brak rejestracji w Europie). Stwierdzono, że inhibitory aromatazy statystycznie poprawiają wszystkie oceniane wyniki hormonalne oraz jakość nasienia przy bezpiecznym profilu tolerancji. Ze względu na niską jakość badań przeprowadzonych dotychczas, konieczne są przyszłe perspektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badania, aby lepiej określić skuteczność tych leków [20].

Należy unikać stosowania AI u mężczyzn z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową w wywiadzie. Inne działania niepożądane obejmują uderzenia gorąca, przyrost masy ciała i bezsenność. Podczas leczenia anastrozolem poziomy antygenów specyficznych dla prostaty i profile

lipidowe były stabilne. Odnotowano negatywny wpływ na gęstość mineralną kości przy dłuższym stosowaniu [14].

Ponieważ estrogen odgrywa istotną rolę w wielu funkcjach fizjologicznych u mężczyzn, w tym w metabolizmie kości i zdrowiu układu sercowo-naczyniowego, należy monitorować terapię ze szczególną uwagą w przypadku mężczyzn otrzymujących długotrwałe leczenie SERM lub AI [18].

PODSUMOWANIE

Europejskie organizacje EAA i EAU pozostają spójne w zakresie wytycznych dotyczących diagnozowania i leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn. Przede wszystkim rozpoznanie hipogonadyzmu powinno być ograniczone do mężczyzn z utrzymującymi się objawami sugerującymi niedobór testosteronu i poprzedzone wnikliwą oceną występowania współistniejących chorób, stosowanych leków i substancji mogących zakłócać poziom endogennego testosteronu. Prawidłowa diagnostyka oparta na zwalidowanych testach pozwalających ocenić poziom testosteronu całkowitego, wolnego oraz hormonów tropowych LH, FSH i PRL umożliwia rozróżnienie hipogonadyzmu pierwotnego od wtórnego. Ta klasyfikacja hipogonadyzmu niesie ze sobą konsekwencje terapeutyczne w kontekście przywracania właściwego poziomu testosteronu i płodności.

U mężczyzn z pierwotną niewydolnością jąder lekiem z wyboru jest testosteron egzogeny, a zapewnienie płodności możliwe jest jedynie u niektórych pacjentów i ogranicza się do technik wspomaganego rozrodu. Spermatogenezę można natomiast skutecznie stymulować i przywracać płodność odpowiednią terapią gonadotropinami lub gonadoliberyną u pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym. Pacjenci decydujący się na ten rodzaj terapii muszą jednak przygotować się na kosztowne, wielomiesięczne a czasem nawet wieloletnie leczenie, przy pomocy leków podawanych domięśniowo lub podskórnie. U tych pacjentów istnieje jeszcze możliwość leczenia doustnego modulatorami receptora estrogenowego lub inhibitorami aromatazy, przy czym jest to terapia poza wskazaniami. Terapie SERM i IA wymagają dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań w celu oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa.

PIŚMIENNICTWO

- [1] A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, P. Capogrosso, J. Carvalho, G. Corona, G. Hatzichristodoulou, T.H. Jones, A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefoglu, P. Verze, Guidelines Associates: L. Boeri, A. Cocci, K. Dimitropoulos, M. Falcone, M. Gül, A. Kalkanli, L.A. Morgado, U. Milenkovic, G. Russo, T. Tharakan, and Guidelines Office: J.A. Darraugh 2023 EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health
- [2] Jankowska K and Słowikowska-Hilczler J 2019 REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W MĘSKIM HIPOGONADYZMIE *Post Androl Online* **6** 7–20
- [3] Bhasin S, Brito J P, Cunningham G R, Hayes F J, Hodis H N, Matsumoto A M, Snyder P J, Swerdloff R S, Wu F C and Yialamas M A 2018 Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **103** 1715–44
- [4] Wu F C W, Tajar A, Beynon J M, Pye S R, Silman A J, Finn J D, O’Neill T W, Bartfai G, Casanueva F F, Forti G, Giwercman A, Han T S, Kula K, Lean M E J, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F and Huhtaniemi I T 2010 Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men *N Engl J Med* **363** 123–35
- [5] Corona G, Goulis D G, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D and Wu F C 2020 European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology *Andrology* **8** 970–87
- [6] De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, Lombardi G and Colao A 2003 Hyperprolactinemia in Men: Clinical and Biochemical Features and Response to Treatment *ENDO* **20** 75–82
- [7] Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* **60**
- [8] Anon WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition
- [9] Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L and Maggi M 2020 Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution *World J Mens Health* **38** 256
- [10] Coluzzi F, Billeci D, Maggi M and Corona G 2018 Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients *J Endocrinol Invest* **41** 1377–88
- [11] Christou M A, Christou P A, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G and Tigas S 2017 Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis *Sports Med* **47** 1869–83
- [12] Foran D, Chen R, Jayasena C N, Minhas S and Tharakan T 2023 The use of hormone stimulation in male infertility *Current Opinion in Pharmacology* **68** 102333

- [13] Raheem O A, Chen T, Akula K P, Greenberg J, Le T V, Chernobytsky D, Sikka S C and Walsh T J 2021 Efficacy of Non-Testosterone–Based Treatment in Hypogonadal Men: A Review *Sexual Medicine Reviews* **9** 381–92
- [14] Ide V, Vanderschueren D and Antonio L 2020 Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy *IJMS* **22** 21
- [15] Rastrelli G, Corona G, Mannucci E and Maggi M 2014 Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study *Andrology* **2** 794–808
- [16] Dwyer A A, Raivio T and Pitteloud N 2015 Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **29** 91–103
- [17] Michał Rabijewski 2019 Hormonalna stymulacja spermatogenezy u mężczyzn z zaburzeniami płodności *Kwartalnik Naukowy Fides et Ratio* **39**
- [18] Rambhatla A, Mills J N and Rajfer J 2016 The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility *Rev Urol* **18** 66–72
- [19] Helo S, Ellen J, Mechlin C, Feustel P, Grossman M, Ditkoff E and McCullough A 2015 A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men *The Journal of Sexual Medicine* **12** 1761–9
- [20] Del Giudice F, Busetto G, De Berardinis E, Sperduti I, Ferro M, Maggi M, Gross M, Sciarra A and Eisenberg M 2020 A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility *Asian J Androl* **22** 360