

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ МЪЖКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ

Делян Делев

Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет; бул. „В. Априлов“ 15А, 4002
Пловдив, България, e-mail: delevg@gmail.com

PHARMACOLOGICAL OPPORTUNITIES IN MALE HYPOGONADISM

Delian Delev

Medical University – Plovdiv, Medical Faculty; 15A Vassil Aprilov Street, 4002, Plovdiv, Bulgaria,
e-mail: delevg@gmail.com

ABSTRACT:

Classic male hypogonadism is associated with known adverse effects including decreased libido, erectile dysfunction, osteoporosis, and changes in body composition. Recently, we have come to appreciate that reduction in serum testosterone (T) levels resulting from aging or chronic disease or androgen deprivation therapy have consequences similar to those seen in classic male hypogonadism which include increased fat mass, decreased lean body mass, decreased muscle strength, and sexual dysfunction. Age-related hypogonadism is a clinical syndrome defined as a low serum testosterone level (< 11 nmol/l) with precise clinical symptoms. These data suggest that low T levels may represent a newly recognized cardiometabolic risk factor. In epidemiological studies, low T is associated with obesity, inflammation, atherosclerosis and the progression of atherosclerosis. Longitudinal epidemiological studies showed that low T is associated with an increased cardiovascular mortality. There is increasing evidence that T treatment improves insulin sensitivity and lipid profiles. T may possess anti-inflammatory and anti-coagulatory properties and therefore TRT contributes to reduction of carotid intima media thickness. Saad F. (2012) suggests that T may have the potential to decrease cardiovascular risk in men with androgen deficiency. The prescriptions for testosterone products for the aging male increased by over 170% in the previous five years. Most often applied testosterone products are peroral, intramuscular and transdermal. However, a careful monitoring of potential side effects is necessary.

Keywords: male hypogonadism, androgens, testosterone replacement, cardiovascular risk.

Класическият мъжки хипогонадизъм се свързва с понижено либидо, еректилна дисфункция, остеопороза и промени в телесната композиция¹. Множество епидемиологични проучвания свързват пониженото ниво на тестостерон със затлъстяване, възпалителни процеси и прогресираща атеросклероза. Лонгитудинални студии доказват връзката между ниски нива на андрогените и повишен сърдечно-съдов риск. Установено е, че при хронично приложение тестостеронът има вазодилатиращ ефект и понижава артериалното налягане, подобрява инсулиновата чувствителност и метаболитен профил. С цел редукция на сърдечно-съдовия риск при мъже с андрогенен дефицит Saad F. (2012) препоръчва заместителна терапия с тестостерон (ТЗТ)². Съществуват различни начини за тестостероново заместване³.

1. Лекарствени форми за парентерално приложение – предимства и недостатъци:

Най-често прилагани форми за тестостероново заместване са 17-бета хидроксиестерите на тестостерона, тестостерон енантат, ципронат или пропионат, въвеждани парентерално чрез мускулни инжекции. Апликации при възрастни мъже се налагат 2-4 пъти месечно⁴. Тези естери на тестостерона са безопасни, високоефективни и най-евтини. През първите няколко дни след инжектиране на тестостеронови естери, нивото на серумния тестостерон се увеличава до наднормено ниво и спада леко под нормата, непосредствено преди следващата

апликация⁵. Големите вариации в нивото на тестостерона може да се придружават от повишена енергичност, либидо и настроение⁶. Тези вариации в нивата на тестостерона могат да доведат и до проявя на някои нежелани реакции, например еритроцитоза⁷. Възможно е андрогенно заместване с ниски дози тестостерон енантат или ципронат да имат положителни ефекти, без да се проявят нежелани реакции, но липсват данни за проведени проучвания в тази насока⁸. Най-употребявани са препаратите Nebido[®] (Bayer Schering Pharma AG), Testoviron Depot[®] (Bayer Schering Pharma AG), Testosterone Cypionate USP (Genesis Rejuvenation Drugs), Sustanon 250 (Organon Pharma).

2. Трансдермални лекарствени форми (ТТС) – предимства и недостатъци:

В момента се използват 3 вида ТТС за заместителна терапия^{9,10}. Те трябва да се поставят всеки ден, но осигуряват по-физиологични нива на серумния тестостерон. Предимство е, че лечението може незабавно да се прекрати при поява на нежелана реакция, за разлика от депо-формите¹¹. Лепенките Тестодерм (Testoderm TTS 6 mg/ 24ч. ALZA Pharmaceuticals) се залепят на скротума (предварително измит, подсушен и избръснат), място което за много пациенти е неприемливо, а на опитни животни практически неприложимо¹². Те предизвикват също така високо серумно ниво на ДХТ, което вероятно е резултат от повишена активност на 5-алфа редуктазата в скроталната кожа¹³. Последици от от високото ниво на ДХТ не са описани. Пластирите Андродерм (Androderm TTS 2,5 mg/ 24ч. Watson Pharma) могат да се поставят и върху нескротална кожа, но използваните от тях адхезивни ленти могат да раздразнят кожата и да предизвикат алергии¹⁴. Това може да се предотврати чрез използване на глюкокортикоиден крем, например триамцинолон¹⁵. Тестодерм ТТС също могат да се прилагат извън скротума и причиняват по-малко дразнене на кожата, защото са по-малко адхезивни и не използват усилващи агенти¹⁶. Размерът им е по-голям от този на Андродерм и прилепват по-слабо към кожата, особено при изпотяване, което е техен сериозен недостатък¹⁷.

Разработени са трансдермални гелове за за заместителна терапия (AndroGel 1% 50 г – Solvay Pharma; Testim 1% 50 г. – Ferring Pharmaceutical)^{18,19}. Ежедневната апликация на тези хидроалкохолни тестостеронови гелове поддържа физиологични нива на серумния тестостерон²⁰. Дозата може да се приспособи за постигане на серумно ниво на тестостерона в долна, средна или горна граница без значително дразнене на кожата²¹. Андрогел може да предизвика наднормено серумно ниво на дихидротестостерон (ДХТ), най-вероятно като резултат от покриването на голяма кожна повърхност²².

3. Лекарствени форми за перорално приложение – предимства и недостатъци

Оралните 17-алфа алкилирани андрогени /метилтестостерон/ не трябва да се прилагат като заместителна терапия²³. Те са по-малко ефективни от парентералните и трансдермалните форми. При тяхното приложение се установява потенциално висока хепатотоксичност и по-голямо потискане на нивото на LDL холестерол²⁴. Извън САЩ една форма на тестостерона – ундеканоат (Undestor caps. 40 mg – Organon), за перорално приложение е използвана успешно в продължение на много години за заместителна терапия, както при млади, така и при възрастни мъже с андрогенен дефицит²⁵. За разлика от 17-алфа алкилираните андрогени, тестостерон ундеканоат се резорбира от гастроинтестиналния тракт. При него се избягва ефекта на първо преминаване през черния дроб, не е хепатотоксичен²⁶. Резорбцията му обаче е много вариабилна и зависи от приема на храна²⁷. За заместителна терапия има разработена и букална форма (Striant tab. bucc. 30mg – Actient Pharma)²⁸. Както пероралната така и букалната форма имат предимството, че лечението с тях, ако възникнат нежелани реакции може да се спре много бързо. Недостатък е, че трябва да се приемат на 12 или осем часа, което затруднява по-възрастните пациенти²⁹ и влошава участието на пациентите в лечението.

Разработени са много форми със забавено освобождаване и удължено действие за заместителна терапия с тестостерон /ундеcanoат, сукцинат, микросфери/, които се инжектират веднъж на няколко месеца.

4. Тестостероновите импланти също са ефективни. Използват се в експериментални проучвания³⁰, както и за ТЗТ при мъже³¹.

5. Селективни модулатори на андрогенния рецептор. Аналогично на наскоро разработените селективни модулатори на естрогенния рецептор за хормонално заместителна терапия при жени в постменопауза, има такива селективни модулатори на андрогенния рецептор (SMARs)³². Това за т. нар. “дизайнерски” андрогени за заместителна терапия³³. Идеалният SMAR би бил агент, който води до всички положителни ефекти на тестостерона върху мускули, кости³⁴, сексуална функция, настроение, възприятието, кардиоваскуларната система и без нежеланите лекарствени реакции върху простатата и сърдечно-съдовата система³⁵.

6. Назалните форми на тестостерона подлежат на системна абсорбция. Интраназалната система за пренос на лекарства е механизъм, много по-близък до нормалните циркадни вариации в нивата на тестостерона, за разлика от абнормалните стабилни нива, наблюдавани при трансдермалните продукти или големите колебания през дълъг период от време, наблюдавани при инжекциите. Необходими са по-нататъшни проучвания, за да се определи ефектът от назалната тестостеронова апликация при хипогонадни мъже за по-продължителни периоди от време. Mattern C и съавтори провеждат проучване и през 2008 година показват, че оригиналната интраназална тестостеронова формула MPP 10 може безопасно да бъде предписвана на хора³⁶.

Може да се заключи, че еднократната дневна апликация на назален тестостерон е много по-близко (т.е. по-физиологична) до естествения дневен секреторен профил на тестостерона от всяка друга налична форма за приложение в момента. При назалната апликация липсват много от недостатъците на другите продукти, като “skin to skin transfer”, лепкавост, неприятна миризма (гелове), кожно раздразнение (лепенки), завишен ДНТ (лепенки и таблетки), болка при инжектиране и високи пикове на тестостерон и дихидротестостерон (мускулни инжекции) и взаимодействие с храни (таблетки). Назалната апликация е проста и лесна за употреба. Тестостероновите нива след назална апликация следват нормалния дневен модел на серумния тестостерон през по-голямата част от деня, докато виртуално всички други продукти дават повече или по-малко „постоянни” стабилни нива³⁷.

7. Други андрогени за заместителна терапия

17-алфа-метил-19-нортестостерон (MENT) е синтетичен андроген, който не претърпява 5-алфа редукция, но може да се ароматизира до естроген³⁸. В проучвания върху животни той е 10 пъти по-активен от тестостерона в потискането на гонадотропиновото ниво и увеличаването на мускулната маса, но е 2 пъти по-неактивен от тестостерона в стимулирането на растежа на простатата³⁹. Следователно предимствата на малки дози MENT при хипогонадни мъже вероятно може да подобри мускулната сила и мозъчните функции без да стимулира простатната жлеза⁴⁰. MENT е бил разработен като имплант и предварителните проучвания предполагат, че той е способен да възстанови либидото и сексуалната функция при хипогонадни мъже⁴¹.

В България не липсват възможности за ТЗТ при мъжки хипогонадизъм. По данни на Изпълнителна агенция по лекарствата към момента са регистрирани тестостеронови продукти под форма на гел, инжекционни разтвори (съдържащи testosterone undecanoate или propionate, както и комбинация от пропионат, фенилпропионат, деканоат и изокапронат) и перорален ундеcanoат⁴².

1. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP. et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest.* 2012 Jan;35(1):104-20.
2. Saad F. Androgen therapy in men with testosterone deficiency: can testosterone reduce the risk of cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Dec;28 Suppl 2:52-9.
3. Matsumoto AM. Clinical use and abuse of androgens and antiandrogens. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1181-1200.
4. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1335-1339
5. Mary-Anne Mackey, Ann J. Conway, David J. Handelsman *Andrology: Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle Hum. Reprod.* (1995) 10 (4): 862-865.
6. Hermann M. Behre, Sigrid Von Eckardstein, Sabine Kliesch, Eberhard Nieschlag Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7–10 years. *Clinical Endocrinology* 1999 Volume 50(5); 629–635.
7. Olga M. Calof ,Atam B. Singh, Martin L. Lee , Anne M. Kenny , Randall J. Urban, Joyce L. Tenover, Shalender Bhasin. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2005) 60 (11): 1451-1457.
8. Ellyin FM, Gall EP, Akbar A, Paclibare LV. The safety and beneficial effects of low dose testosterone in the aging male hormone replacement. *Proceedings of The Endocrine Society 83rd Annual Meeting; June 20-23, 2001; Denver, CO. Bethesda, MD: The Endocrine Society; 2001:240. Abstract P241-430.*
9. Amory JK, Matsumoto AM. The therapeutic potential of testosterone patches. *Expert Opin Invest Drugs.* 1998;7:1977-1988.
10. McClellan KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. *Drugs.* 1998;55: 253-258; discussion 259.
11. Adrian S. Dobs, A. Wayne Meikle, Stefan Arver, Steven W. Sanders, Kim E. Caramelli, Norman A. Mazer. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Permeation-Enhanced Testosterone Transdermal System in Comparison with Bi-Weekly Injections of Testosterone Enanthate for the Treatment of Hypogonadal Men *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* October 1, 1999 vol. 84 no. 10 3469-3478
12. Z Yu, SK Gupta, SS Hwang, MS Kipnes, AD Mooradian, PJ Snyder, LE Atkinson Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* December 1, 1997 vol. 37 no. 12 1139-1145.
13. A W Meikle, S Arver, A S Dobs, S W Sanders, L Rajaram, N A Mazer Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* May 1, 1996 vol. 81 no. 5 1832-1840.
14. Dobs AS, Bachorik PS, Arver S, et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1026-1033.
15. Wilson DE, Kaidbey K, Boike SC, Jorkasky DK. Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy. *Clin Ther.* 1998;20:299-306.
16. Basaria S.; Dobs A.S. New Modalities of Transdermal Testosterone Replacement Treatments in *Endocrinology*, Volume 2, Number 1, 2003 , pp. 1-9(9).
17. LG Gomella Testosterone (Androgel, Androderm, Striant, Testim, Testoderm)[CIII] 2007 - The McGraw-Hill Companies . www.accessmedicine.com

18. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4500-4510.
19. Wang C, Berman N, Longstreth JA, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:964-969.
20. James D. Scott, Peter R. Wolfe, Peter Anderson, Gary R. Cohan, Anthony Scarsella. Prospective Study of Topical Testosterone Gel (AndroGel) Versus Intramuscular Testosterone in Testosterone-Deficient HIV-Infected Men. *HIV Clinical Trials* 2007(6);412-420
21. Zak PJ, Kurzban R, Ahmadi S, Swerdloff RS, Park J, et al. (2009) Testosterone Administration Decreases Generosity in the Ultimatum Game. *PLoS ONE* 4(12): e8330.
22. Hermann M. Behre, Lothar Heinemann, Alvaro Morales' Rationale, design and methods of the ESPRIT study: Energy, Sexual desire and body Proportions with AndroGel®, Testosterone 1% gel therapy, in hypogonadal men. *The Aging Male* 2008, Vol. 11, No. 2 ,101-106.
23. Matsumoto AM. Clinical use and abuse of androgens and antiandrogens. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1181-1200.
24. Zhan-jun YANG, Wei-san YE, Lan WANG, Yan GUO, She-pu XUE, Antifertility Effects of Orally Administration of Low Dose Gossypol Acetic Acid Combined with Methyltestosterone Plus Ethinyl Estradiol on Male Rat *Journal of Reproduction and Contraception*. Volume 19, Issue 4, December 2008, Pages 201-210
25. Gooren LU. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl.* 1994;15:212-215.
26. A. Morales, E. Nieschlag, M. Schubert, A. A. Yassin, M. Zitzmann and M. Oettel. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9–12 February 2006, Salzburg, Austria *The Aging Male* 2006 9:4, 221-227.
27. Horst, H. -J. Hölzje, W. J. Dennis, M. Coert, A. Geelen, J. Voigt, K. D. Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man *Journal of Molecular Medicine* 1976, 54(18), 875-879
28. Wang C, Svredloff R, Kipnes M. et al. New Testosterone Buccal System (Striant) Delivers Physiological Testosterone Levels: Pharmacokinetics Study in Hypogonadal Men *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* August 1, 2004 vol. 89 no. 8 3821-3829
29. Adrian S. Dobs, Donald R. Hoover, Min-Chi Chen, Richard Allen Pharmacokinetic Characteristics, Efficacy, and Safety of Buccal Testosterone in Hypogonadal Males: A Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* January 1, 1998 vol. 83 no. 1 33-39
30. V. L. Gay and J. T. Kerlan Serum LH and FSH following Passive Immunization Against Circulating Testosterone in the Intact Male Rat and in Orchidectomized Rats Bearing Subcutaneous Silastic Implants of Testosterone Systems *Biology in Reproductive Medicine* 1978 1:3, 257-266.
31. M. Brincat, J. W. W. Studd, T. O'Dowd, A. Magos, L. D. Cardozo, P. J. Wardle and D. Cooper. Subcutaneous Hormone Implants for the Control of Climacteric Symptoms: A Prospective Study. *The Lancet* Volume 323, Issue 8367, 7 January 1984, Pages 16-18
32. Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 May;12(3):232-40.
33. Yarrow JF, Conover CF, McCoy SC, Lipinska JA, Santillana CA, Hance JM, CannadyDF, VanPelt TD, Sanchez J, Conrad BP, Pingel JE, Wronski TJ, Borst SE. 17 β -Hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one (trenbolone) exhibits tissue selective anabolic activity: effects on muscle, bone, adiposity, hemoglobin, and prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011, Apr;300(4):E650-60. Epub 2011 Jan 25.

34. Furuya K. Bone and Men's Health. Bone selective androgen receptor modulators. Clin Calcium. 2010 Feb;20(2):225-33.
35. Miller CP, Bhaket P, Muthukaman N. et al. Bioorg Med Chem Lett. Synthesis of potent, substituted carbazoles as selective androgen receptor modulators (SARMs). 2010 Dec 15;20(24):7516-20. Epub 2010 Oct 7.
36. Mattern C, Hoffmann C, Morley J et al. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. The Aging Male, December 2008; 11(4): 171-8.
37. Diver MJ. Analytical and physiological factors, affecting the interpretation of serum testosterone concentration in men. Ann Clin Biochem, 2006; 43: 3-12.
38. Schmidt A, Kimmel DB, Bai C. et al. Discovery of the selective androgen receptor modulator MK-0773 using a rational development strategy based on differential transcriptional requirements for androgenic anabolism versus reproductive physiology. J Biol Chem. 2010 May 28;285(22):17054-64. Epub 2010 Mar 31.
39. Cummings DE, Kumar N, Bardin CW. et al. Prostate-sparing effects in primates of the potent androgen 7 alpha-methyl-19-nortestosterone: a potential alternative to testosterone for androgen replacement and male contraception. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:4212-4219.
40. Min L, Yanase T, Tanaka T. et al. A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. Endocrinology. 2009 Dec;150(12):5606-16. Epub 2009 Oct 23
41. Anderson RA, Martin CW, Kung AW, et al. 7 Alpha-methyl-19-nortestosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3556-3562.
42. BDA.bg [Internet]. Sofia: Bulgarian Drug Agency: <http://en.bda.bg/> (2013) Available.