

Snižují statiny hladinu testosteronu?



PharmDr. Vladimír Végh,
Edukafarm, Praha

Statiny patří v současné době k nejužívanějším léčivům v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Frekvence jejich užívání bude zřejmě ještě delší dobu stoupat, zejména pokud vezmeme v úvahu prudce vzrůstající kardiovaskulární morbiditu v rozvojových zemích. I relativně méně frekventované nežádoucí účinky tak mohou dosáhnout poměrně vysokého absolutního výskytu.

Ze všech léčiv používaných k ovlivnění krevních lipidů pouze statiny zasahují také do novosyntézy cholesterolu v organismu. Inhibice 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA)-reduktázy však nevede pouze k ovlivnění cirkulujících lipidů, ale může modifikovat i dostupnost výchozích substrátů pro tvorbu steroidních hormonů. Už delší dobu se proto vyskytují otázky, zda statiny nenarušují i tvorbu androgenních steroidních hormonů.

Hypotéza: statiny snižují tvorbu testosteronu

Těmto hypotézám nahrává vícero doprovodných účinků statinů pleiotropního charakteru, jako např. nedávno prokázané zvýšení rizika diabetu nebo částečný protizánětlivý a imunostimulační účinek statinů. Z klinických studií je například známo, že testosteron zlepšuje glukózový metabolismus, naopak u osob s nízkou hladinou testosteronu je prokazatelně vyšší riziko vzniku diabetu. Experimentální práce dále naznačují, že vyšší hladina testosteronu může negativně ovlivňovat imunitní

funkce. Zmínit je možné též přínos statinů pro kardiovaskulární morbiditu i v případech, kdy se nedosáhne zřetelné úpravy krevních lipidů, což naznačuje, že zřejmě existují i další mechanismy přispívající k farmakologickému účinku statinů. Kombinace fyziologické podstaty mechanismu účinku statinů i jejich pleiotropních účinků, podobných snížené hladině androgenních hormonů, tak vzbuzuje seriózní zájem o vzájemný vztah statinů a testosteronu.

Statiny a testosteron - metaanalýza

Kvalitních studií se statiny existuje sice mnoho, hladiny testosteronu jako vedlejší ukazatel z nich však dokumentuje jen minimum. Celkově byla pro metaanalýzu vhodná data z 11 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, které zahrnovaly 5 studií s celkem 501 mužem a 6 studií s 368 ženami. Studie provedené u mužů sledovaly převážně muže středního věku s hypercholesterolemií, užívající obvyklé dávky statinů, a odpovídající tak obvyklému scénáři použití statinů. Studie

realizované u žen však sledovaly převážně ženy mladšího věku, kterým byly statiny podávány z důvodu léčby syndromu polycystických ovarií, proto závěry z této relativně specifické populace nelze příliš zveřejňovat. U obou pohlaví se však prokázalo malé, avšak statisticky významné snížení hladiny testosteronu: u mužů o 3,4% (-0,66 nmol/l; CI95 -0,14 až -1,18), u žen v procentuálním vyjádření sice vyšší (-12,3%), avšak v absolutním vyjádření nižší snížení (kvůli nižší základní hladině testosteronu u žen).

Klinický význam

Podávání statinů tedy podle této metaanalýzy snižuje mírně hladinu testosteronu. Vzhledem k velmi výrazné variabilitě hladin testosteronu ve standardní populaci však zůstává klinický význam tohoto pozorování nejasný. Erektilní dysfunkce je relativně zřídka nežádoucím účinkem statinů, i když zaznamenány jsou i poměrně velké změny hladin testosteronu a libida, související (reverzibilně) s užíváním statinů (možné změny sexuálních funkcí však také mohou být maskovány zlepšením celkových



Literatura

Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2013;11:57

Sniderman AD, Thanassoulis G. Do statins lower testosterone and does it matter? *BMC Med.* 2013;11:58.

kardiovaskulárních funkcí).

Na druhé straně se také nelze spokojit pouze se zjištěnou průměrnou hodnotou. Z velkých klinických studií se statiny (jako např. JUPITER) je známo, že účinek statinů (v tomto případě konkrétně rosuvastatinu) na LDL cholesterol může být značně variabilní: v této studii došlo u 10% pacientů k poklesu LDL cholesterolu o méně než 20%, u jiných byl však pokles o více než 70%. Příčiny této rozdílné citlivosti dosud neznáme. V případě nežádoucích účinků proto podobně zůstává otázkou, zda jsou projevy nežádoucích účinků normálně distribuované, nebo opět existuje různá citlivost. Je důležité si uvědomit, že interval spolehlivosti (CI) popisuje pouze variabilitu průměru, ale už ne natolik celkový rozsah účinku. Při zahrnutí nedostatečného množství sledovaných jedinců tak může lehce dojít k „přehlédnutí“ závažného účinku u malého počtu pacientů. Je však potřebné myslet na to, že vždy léčíme individuuum, ne skupinu pacientů. Zrcadlí se tu určitá slabina pro záchyt nežádoucích účinků postihující i velké randomizované klinické studie - sledované skupiny jsou sestavovány na základě primární cílené diagnózy, ale výskyt nežádoucích účinků může záviset na zcela jiných parametrech a v rámci sledované léčené skupiny může různě postihovat dosud „neznámé“ subpopulace pacientů.

Žádoucí nebo nežádoucí účinek?

Otázkou však především zůstává, zda toto působení „přes testosteron“ považovat za nežádoucí účinek nebo za přirozenou součást působení statinů. I když dosud žádná kvalitní studie nepotvrdila, že by snížení hladiny testosteronu snižovalo riziko kardiovaskulárních onemocnění, observační studie ukazují, že osoby s nižší hladinou testosteronu (např. po kastraci nebo pacienti s Klinefelterovým syndromem) mají riziko kardiovaskulárních onemocnění nižší. Naopak, řada studií, ve kterých byl podáván testosteron, musela být v minulosti z důvodu zvýšeného kardiovaskulárních rizika zastavena. Experimentální podklady potvrzují, že testosteron zvyšuje tvorbu receptorů pro tromboxan A2 a urychluje agregaci destiček. Možnost, že by preventivní účinky statinů u kardiovaskulárních onemocnění byly způsobovány právě snížením testosteronu, zůstává bez dalších důkazů nadále pouze spekulativní.



Je důležité si uvědomit, že tato metaanalýza má řadu omezení, která znemožňují jednoznačný výklad získaných výsledků. Za prvé, analyzované studie byly různé kvalitativní úrovně. Především studie u žen se kromě omezení, vyplývajících ze specifčnosti populace nemocných s polycystickým ovariaálním syndromem, vyznačovaly značnou heterogenitou. Navíc, měření hladiny testosteronu u žen je z důvodu nízkých koncentrací mnohem obtížnější, a tedy i zatíženo větší chybou. Dalšími omezeními metaanalýzy jsou nerozlišování jednotlivých druhů statinů (hydrofilní/lipofilní), nezohledňování konkrétního dávkování či etnicity uživatelů. Tato metaanalýza tak nedokáže zhodnotit míru snížení

hladiny testosteronu, ani riziko, které z toho pro uživatele plyne. Stejně tak z ní nelze jednoznačně odvodit, že ovlivnění hladiny androgenů je součástí zdravotních benefitů statinů. Upozorňuje však na důležitou skutečnost, že především u mužů dochází při podávání statinů k ovlivnění syntézy testosteronu. Zda se jedná o nežádoucí vedlejší účinek, nebo zda je tento mechanismus součástí protektivního působení statinů, by mělo být co nejdříve ověřeno. Představuje to důležitou šanci na zlepšení bezpečnostního profilu statinů, vývoj zcela nové skupiny léčiv nebo identifikaci potenciálně modifikovatelných rizikových faktorů v populaci, které léčbu statiny mohou doprovázet.