

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Současné poznatky o vlivu léčiv na mužskou fertilitu

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Hradec Králové 2020

Tereza Klapková

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.“

Ráda bych tímto poděkovala doc. PharmDr. Františku Trejtnarovi, CSc. za vedení a odborné konzultace v průběhu zpracování této diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině za podporu během dosavadního studia.

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Tereza Klapková

Školitel: doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Název diplomové práce: Současné poznatky o vlivu léčiv na mužskou fertilitu

Mezi různými typy nežádoucích účinků klinicky užívaných léčiv se vyskytuje i negativní působení na mužské reprodukční funkce. Vzhledem k obecnému trendu poklesu plodnosti u mužů a rostoucímu užívání léčiv v mladších věkových skupinách se jeví tato problematika jako důležitá a aktuální. Cílem této diplomové práce bylo vytvořit přehled shrnující současné odborné znalosti v oblasti vlivu léčiv na mužskou fertilitu. Za tímto účelem bylo provedeno vyhledání relevantních publikací dostupných v databázi PubMed, provedena jejich analýza a vytvořen text typu rešeršní práce. Vypracovaný přehled je zaměřen především na skupiny léčiv, která jsou v dnešní době často užívaná a diskutovaná ve vztahu k mužské fertilitě, jako jsou léčiva působící na kardiovaskulární systém, antimikrobiální léčiva, léčiva používaná v terapii bolesti, antidepresiva, antiepileptika, antipsychotika, imunosupresiva, a některá další léčiva. Vedle standardních léčiv jsou v práci zmíněny i významnější přírodní látky, s kterými se u pacientů můžeme běžně setkat jako s doplňkovou léčbou různých onemocnění, nebo jsou důležité z toxikologického pohledu. U každé skupiny léčiv jsou shrnuty především údaje o případném vlivu jejich podávání na osu hypotalamus-hypofýza-gonády a hladinu prolaktinu (pretestikulární účinky), ovlivnění tvorby spermií (testikulární účinky) a na ejakulační funkci a funkci spermií (posttestikulární účinky). Vytvořený odborný souhrn může sloužit jako informační podklad pro širokou odbornou veřejnost v oblasti, která není zatím dostatečně komplexně zpracována.

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Tereza Klapková

Supervisor: Assoc. Prof. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Title of diploma thesis: Recent knowledge on drug effect on male fertility

Among the various types of side effects presented in clinically used drugs, negative effects on male reproductive functions can be found. This issue seems to be important and current especially due to the general trend of the decrease in fertility in men and the increasing drug use in younger age groups. The aim of this diploma thesis was to create an overview summarizing current expert knowledge on the effect of drugs on male fertility. For this purpose, we selected relevant publications in the PubMed database, performed their analysis and created the text of the thesis. The review focuses mainly on groups of drugs that are often clinically used and discussed in relation to male fertility, such as drugs acting on the cardiovascular system, antimicrobial drugs, drugs used in pain therapy, antidepressants, antiepileptics, antipsychotics, immunosuppressants and some other drugs. In addition to standard drugs, the review also includes several important natural substances, which are used as adjunctive therapy of various diseases or are important from a toxicological point of view. For each group of drugs, data on the possible effect of their administration on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and prolactin levels (pretesticular effects), effects on sperm production (testicular effects) and on ejaculatory and sperm function (post-testicular effects) are summarized. The created review can serve as an information base for the general professional public in an area that has not yet been sufficiently comprehensively processed.

Obsah

1.	Seznam použitých zkratk	10
2.	Úvod	11
3.	Cíl práce	12
4.	Mužské reprodukční funkce ovlivnitelné léčivy	13
4.1	Pretestikulární účinky – vliv na osu hypotalamus-hypofýza-gonády	15
4.1.1	Ovlivnění androgenního endokrinního systému	15
4.1.2	Ovlivnění osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky	16
4.1.3	Vliv na globulin vázající sexuální hormon (SHBG)	16
4.1.4	Ovlivnění hladiny prolaktinu	16
4.1.5	Ovlivnění hladiny hormonů štítné žlázy	18
4.2	Testikulární účinky – vliv na spermatogenezi, spermiogenezi a spermie	18
4.3	Posttestikulární účinky ovlivnění epididymálního transportu	18
4.4	Posttestikulární účinky ovlivnění ejakulace	19
4.4.1	Emise	20
4.4.2	Expulze	20
4.4.3	Ejakulační dysfunkce	20
4.5	Postejakulační funkce spermií	21
4.5.1	Transport spermatu v ženském reprodukčním traktu	21
4.5.2	Oplodnění a zdraví potomků	21
4.6	Ovlivnění metabolismu léčiv a reprodukce	22
5.	Vliv léčiv pro terapii kardiovaskulárních chorob na mužskou plodnost	23
5.1	α -adrenergní agonisté	23
5.1.1	α -adrenergní agonisté - in vitro studie	23
5.1.2	α -adrenergní agonisté a hypotalamo-hypofyzární osa (HPG)	24
5.1.3	α -adrenergní agonisté a ejakulační dysfunkce	24
5.2	α -adrenergní antagonisté	24

5.2.1	α -adrenergní antagonisté (in vitro studie)	24
5.2.2	α -adrenergní antagonisté a HPG osa	25
5.2.3	α -adrenergní antagonisté a ejakulační dysfunkce	25
5.2.4	α -adrenergní antagonisté a kvalita semene	25
5.3	β -adrenergní agonisté	26
5.4	β -adrenergní antagonisté	26
5.5	Blokátory vápníkových kanálů	27
5.5.1	Blokátory vápníkových kanálů a mužská reprodukce.....	27
5.6	ACE inhibitory.....	27
5.7	Diuretika	28
5.7.1	Spironolakton.....	28
5.7.2	Thiazidová diuretika.....	29
5.8	Digoxin.....	30
6.	Vliv antimikrobiálních léčiv na mužskou plodnost.....	31
6.1	Antimykotika	31
6.2	Antibakteriální léčiva	32
6.3	Antivirotika.....	32
6.3.1	Kombinovaná antiretrovirová terapie a její vliv na kvalitu spermatu.....	33
6.3.2	Léky proti HIV a jejich vliv na osu HPG.....	33
6.3.3	Acyklovir.....	34
6.3.4	Ostatní antivirotika.....	34
7.	Působení analgetik na mužskou plodnost	36
7.1	Opioidy	36
7.1.1	Hladiny opioidů a testosteronu u mužů.....	37
7.1.2	Opioidy a hladina prolaktinu	38
7.1.3	Terapie bolesti u mužů s hypogonadismem	38
7.1.4	Vliv endogenních opioidů na mužskou reprodukci	39

7.1.5	Opioidy a kvalita spermatu.....	39
7.2	Nesteroidní protizánětlivé látky.....	40
7.2.1	NSA a reprodukční funkce u mužů.....	40
7.3	Paracetamol.....	41
8.	Antidepresiva a mužská plodnost.....	42
8.1	SSRI	43
8.1.1	SSRI a hladina prolaktinu.....	43
8.1.2	SSRI a ejakulační dysfunkce	44
8.1.3	SSRI a kvalita spermatu	44
8.2	SNRI, NDRI, NaSSA, SARI a agomelatin.....	45
8.3	Tricyklická antidepresiva (TCA)	46
8.3.1	TCA a hladina prolaktinu	46
8.3.2	TCA a ejakulační latence.....	47
8.3.3	TCA a kvalita spermatu.....	47
8.4	Inhibitory MAO	48
9.	Antiepileptika a plodnost mužů.....	49
9.1	Antiepileptika a HPG osa	51
9.2	Antiepileptika a kvalita spermatu	52
10.	Vliv antipsychotik na mužské fertlní funkce	53
10.1	Antipsychotika a zvýšení hladiny prolaktinu.....	53
10.2	Antipsychotika a HPG osa	55
10.3	Antipsychotika a ejakulační dysfunkce	56
10.4	Antipsychotika a kvalita spermatu	57
11.	Vliv imunosupresiv na mužskou plodnost.....	58
11.1	Azathioprin.....	58
11.2	Methotrexát	58
12.	Sulfasalazin a mužská plodnost.....	60

13.	Vliv přírodních látek na mužskou plodnost	62
13.1	Kolchicin.....	63
13.2	Bavlník bylinný (<i>Gossypium herbaceum</i>).....	63
13.3	Trojkrídlec (<i>Tripterygium wilfordii</i>).....	63
13.4	Konopí seté (<i>Cannabis sativa</i>)	64
13.5	Česnek kuchyňský (<i>Allium sativum</i>)	64
13.6	Papája obecná (<i>Carica papaya</i>)	65
13.7	Sotorek obecný (<i>Abrus precatorius</i>).....	65
13.8	Kotvičnick zemi (<i>Tribulus terrestris</i>).....	65
13.9	Rudodřev koka (<i>Erythroxylon coca</i>)	66
13.10	Tabák (<i>Nicotiana</i>).....	66
14.	Diskuze	68
15.	Závěry	72
16.	Literatura.....	74

1. Seznam použitých zkratek

Zkratka	Její význam
BHP	benigní hyperplazie prostaty
CNS	centrální nervová soustava
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
HPG	hypotalamus-hypofýza-gonády
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IIEF	International Index for Erectile Function
LUTS	Low Urinary Tract Symptoms
MAOI	inhibitor monoaminoxidázy
NaSSA	noradrenergní a specifické serotoninergní antidepresivum
NDRI	inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
SARI	agonista a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
SGE	míšní generátor ejakulace
SHBG	globulin vázající sexuální hormon
SNRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TCA	tricyklické antidepresivum
TPMT	thiopurin-S-methyltransferasa

2. Úvod

Tato diplomová práce je zaměřena na problematiku léčiv, která mohou potenciálně negativně ovlivňovat mužský reprodukční systém a jeho funkce. Vzhledem k faktu, že se neustále zvyšuje množství v populaci podávaných léčiv, a to včetně mužů, kteří jsou v plodném věku. Je nutné také podotknout, že v dnešní době se muži stávají otci v pozdějším věku, než tomu bylo v nedávné minulosti (Sartorius a Nieschlag 2010). Rostoucí věk potenciálních otců je ovšem spjat s častějším užíváním léčiv. Na druhou stranu je nutné dodat, že i mladí muži v dnešní době trpí chronickými onemocněními či civilizačními chorobami, z čehož plyne i větší vystavení léčivům.

V dnešní době se stále častěji klade důraz na celkové zdraví, které může mít přímou souvislost s plodností populace. Právě samotná špatná kvalita spermatu a neplodnost mužů je výsledkem a ukazatelem toho, že celkový zdravotní stav jednotlivých mužů není zcela v pořádku.

Samotný vliv léčiv neohrožuje v důsledku mužskou plodnost jako to, že v dnešní době nejsou výjimkou lékaři, kteří předepisují léky bez ohledu na narušení mužské plodnosti, a to bez uvážení reprodukčních plánů léčených pacientů (Gandhi et al. 2017).

3. Cíl práce

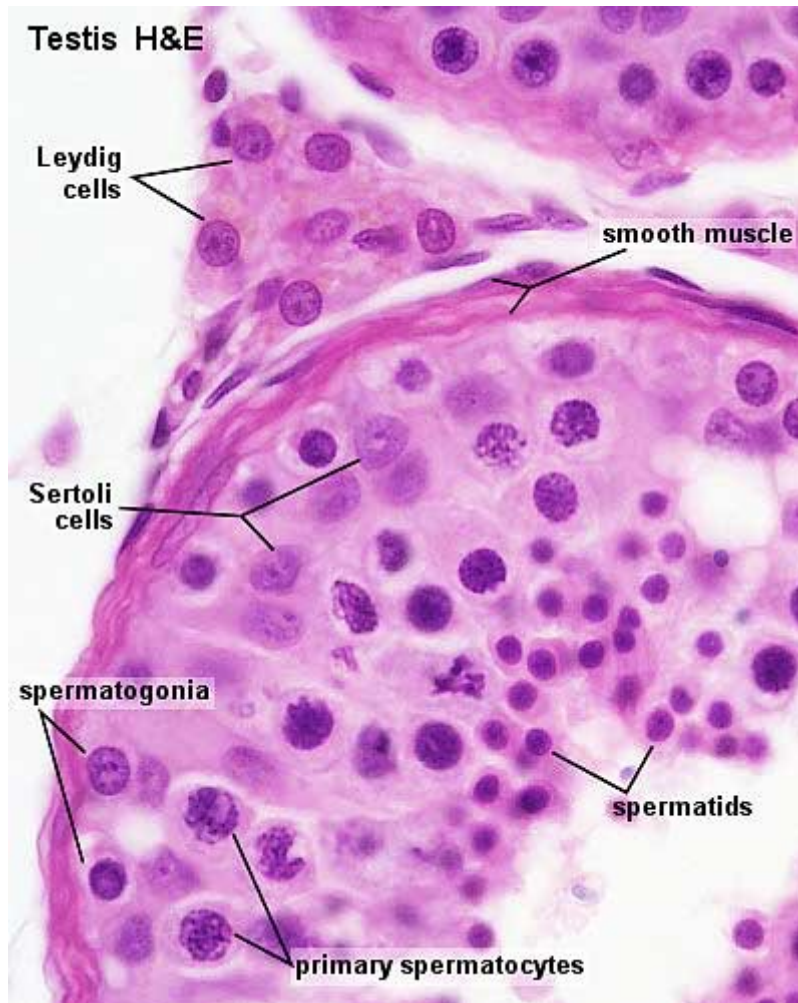
Cílem práce bylo vytvořit přehledné sdělení shrnující dosavadní odborné znalosti o nežádoucích účincích vybraných skupin léčiv na mužskou plodnost. Práce je zaměřena na vyhledání dostupných informací o daném tématu v odborných zdrojích, na jejich kritickou analýzu, interpretaci zjištěných údajů a sestavení odborného textu, který může přehledně seznámit odbornou veřejnost s pojednávanou problematikou.

4. Mužské reprodukční funkce ovlivnitelné léčivy

Tato kapitola shrnuje popis reprodukčních funkcí u mužů, které mohou být potenciálně ovlivněny podáváním léčiv. Léčiva mohou narušit endokrinní systém osy hypotalamus-hypofýza-gonády (HPG), a to přímo na androgenních receptorech, na receptorech, které modifikují aktivitu endogenních androgenů nebo mohou narušit zpětnovazební regulační mechanismy. Výsledkem je poté porucha produkce testosteronu, jeho nižší sekrece, porucha spermatogeneze, poškození ejakulačního reflexu, snížení plodnosti nebo ovlivnění zdraví potomků (Semet et al. 2017).

Provedená pozorování zjistila farmakologické ovlivnění pretestikulární fáze, testikulární fáze a posttestikulární fáze. Při působení na pretestikulární fázi dochází k ovlivnění HPG osy, a tedy k narušení její endokrinní funkce. Při ovlivnění testikulární fáze je výsledkem přímá gonadotoxicita, což znamená, že spermatogeneze je narušena působením na zárodečné buňky - Sertoliho a Leydigovy buňky. Posttestikulární účinky léčiv se projevují od okamžiku, kdy spermie opustí seminiferní tubuly, do doby, dokud nejsou uvolněny ejakulací z těla.

Obr. 1 Semenotvorný kanálek



Zdroj: Hill, M.A. (11.3.2020) **Embryology** *Testis histology 2.jpg*.

[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Testis_histology_2.jp](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Testis_histology_2.jpg)

g

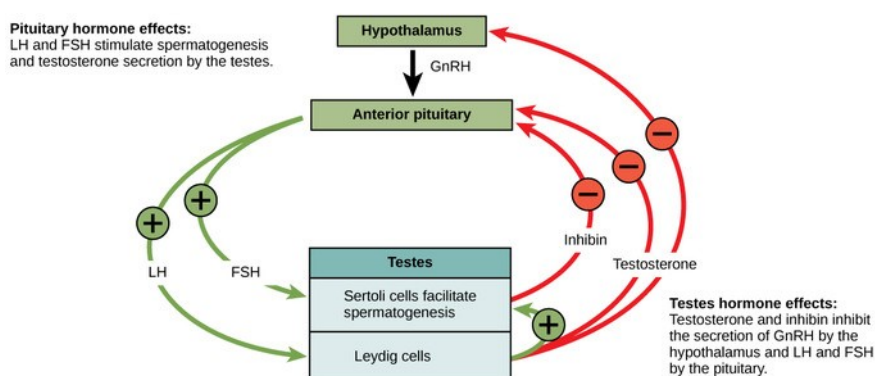
4.1 Pretestikulární účinky – vliv na osu hypotalamus-hypofýza-gonády

U některých léčiv se projevuje účinek narušující endokrinní systém organismu, s čímž následně souvisí reprodukční toxicita zprostředkovaná poruchou osy HPG.

4.1.1 Ovlivnění androgenního endokrinního systému

Léčiva s touto vlastností působí na receptory androgenů, a to tak, že stimulují negativní zpětnou vazbu pro testosteron v hypotalamu nebo v hypofýze, čímž inhibují sekreci nadřazených hormonů, tj. gonadoliberinu a gonadotropinů. Dalším mechanismem, kterým léčiva ovlivňují endokrinní systém, je modulace zpětnovazebného účinku aktivinu nebo inhibinu na hypofyzární sekreci folikulostimulačního hormonu. Léčiva mohou účinkovat jako agonisté na estrogenových receptorech nebo mohou stimulovat samotnou produkci estrogenů. Díky negativní zpětné vazbě se snižuje sekrece gonadotropinu. V důsledku těchto procesů se projeví gynekomastie nebo bolest prsu, což je častým nežádoucím účinkem některých léků, který indikuje nerovnováhu mezi poměrem testosteronu a estrogeneru (Hotaling a Patel 2014).

Obr. 2 Hormonální regulace mužského reprodukčního systému



Zdroj: Internetová stránka <https://ecampusontario.pressbooks.pub/biology/chapter/24-4-hormonal-control-of-human-reproduction/>

4.1.2 Ovlivnění osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky

Tato osa může být ovlivněna léčivy, které působí na úrovni kortizolu. Kortizol může mít negativní dopad na reprodukci díky jeho metabolickému a imunomodulačnímu efektu a díky negativní zpětnovazební inhibici HPG osy. Existují důkazy, které ukazují na to, že se stresem souvisí vysoká hladina kortizolu, nižší hladina testosteronu a horší kvalita semene (Janevic et al. 2014).

Tkáně mužského reprodukčního systému jsou bohaté na glukokortikoidní receptory, tudíž je takto umožněn přímý vliv na Leydigovy buňky, Sertoliho buňky, epididymální tkáň a prostatu (Whirledge a Cidlowski 2013).

4.1.3 Vliv na globulin vázající sexuální hormon (SHBG)

SHBG je velice důležitou molekulou, která je produkována játry. Má schopnost vázat testosteron a zajistit tak jeho transport krevním oběhem, a to ve formě, která není snadno dostupná cílovým tkáním. Pokud jsou v organismu vysoké hladiny SHBG, hladina volného testosteronu se snižuje. Z tohoto důvodu léčiva, která narušují jaterní funkce, mohou ovlivnit i hladinu SHBG a mohou tak mít vliv na reprodukční funkce.

4.1.4 Ovlivnění hladiny prolaktinu

Prolaktin patří mezi hormony, které se často podílejí na mužské neplodnosti, protože může způsobovat inhibici HPG osy. V syntéze a sekreci prolaktinu hraje důležitou roli dopamin. Tento neuromediátor je primárním kontrolorem sekrece prolaktinu – inhibuje jeho sekreci. Stimulací dopaminových D₂ receptorů v CNS dochází ke snížení syntézy a sekreci prolaktinu. Léčiva, která jsou antagonisty receptorů D₂, tento systém narušují a způsobují hyperprolaktinémii. Zvýšit hladinu prolaktinu mohou také léčiva, která inhibují syntézu dopaminu. Naopak u léčiv, která se v závislosti na endogenní hladině prolaktinu chovají jako agonisté/antagonisté, je málo pravděpodobné, že by stimulovala uvolnění prolaktinu.

Serotonin zvyšuje hladinu prolaktinu nepřímo prostřednictvím faktorů podporujících sekreci prolaktinu, včetně oxytocinu a hormonu uvolňujícího tyreotropin. Serotonin je dále schopný stimulovat GABA-ergní neurony a tím inhibovat dopaminové signály, které jsou odpovědně za sníženou produkci prolaktinu.

Prolaktin má antifertilní účinky jak u žen, tak u mužů (Madhusoodanan et al. 2010). U zdravých mužů se bazální sekrece prolaktinu mění během dne. Centrálně je sekrece z laktotrofních buněk inhibována dopaminergními neurony, dále dochází k inhibici laktonů, a to prostřednictvím GABA, noradrenalinu a acetylcholinu. Naopak sekreci prolaktinu stimuluje tyreotropin a serotonin a estradiol s histaminem zvyšují syntézu prolaktinu. Některá léčiva modulují centrální dopaminové a serotoninové receptory, tudíž způsobují zvýšenou sekreci prolaktinu, což vede k negativní zpětnovazební regulaci uvolňování gonadoliberinu a k nižší hladině lutropinu a folitropinu (Bjelic et al. 2015).

Hyperprolaktinémie má antigonadotropní aktivitu, vzhledem k tomu může způsobit hypogonadismus a celkově negativně ovlivnit reprodukční funkce u mužů – spermatogenezi, ejakulaci, sexuální funkce, libido i kvalitu spermatu (pohyblivost, počet spermií) (Segal a kol. 1979). Hyperprolaktinémie může přímo ovlivňovat varlata. Leydigovy buňky totiž disponují receptory pro prolaktin, což ukazuje, že je pro jejich normální funkci potřebný. V jedné studii s 264 muži, kteří měli špatnou kvalitu spermatu, bylo zjištěno, že 6 % z nich mělo hyperprolaktinemii. Přestože se léčba ukončila a hladiny prolaktinu byly normalizovány, kvalita jejich spermatu se už nezlepšila. Z jiných studií u mužů s hyperprolaktinemií bylo zjištěno, že měli zvýšené hladiny folitropinu a naopak nižší hladiny testosteronu (Mičić et al. 1985).

U některých pacientů je možné hyperprolaktinemii regulovat. Zvýšená hladina hormonu se obvykle normalizuje po vysazení vyvolávajícího léčiva, tudíž i pouze krátkodobé vysazení může ovlivnit některé příznaky neplodnosti. Ovlivnění spermatogeneze ovšem vyžaduje delší dobu vysazení vyvolávajícího léku, z důvodu potřeby více času pro spermatogenezi a maturaci spermií. Popřípadě se dávka léčiva sníží nebo se léčivo nahradí šetrnějším léčivem z hlediska vlivu na prolaktin (Bobes et al. 2003). Jeho hladinu lze normalizovat pomocí agonistů dopaminového D₂ receptoru (bromokriptin, kabergolin, amantadin) či s využitím agonistů dopaminu (pergolid, pramipexol). Zdá se, že by to mohla být slibná alternativa, přestože léčba hyperprolaktinémie indukované antipsychotiky by mohla způsobit relaps psychózy. Dále je nutné podotknout, že pacient

s hyperprolaktinemií by měl být vyšetřen na nádor hypofýzy, vzhledem k podezření, že může být s použitím antipsychotik, zejména risperidonu, spojen (Doraiswamy et al. 2007).

4.1.5 Ovlivnění hladiny hormonů štítné žlázy

Na Leydigových a Sertoliho buňkách se nacházejí receptory pro tyreoidální hormony. Spermatogenezi negativně ovlivňuje hypertyreoidální i hypotyreoidální stav. Když ale u pacienta nastane eutyreoidální stav, kvalita spermatu se opět zlepší. Z toho vyplývá, že pro normální funkci varlat je nezbytná rovnováha hormonů štítné žlázy (Krassas et al. 2010).

4.2 Testikulární účinky – vliv na spermatogenezi, spermiogenezi a spermie

Řada léčiv přímo ovlivňuje testikulární tkáň – Leydigovy buňky, sekreci testosteronu, Sertoliho buňky, narušují mechanickou, metabolickou a imunoprotektivní podporu zárodečných buněk, mohou narušit mitózu/meiózu nebo spermiogenezi. Přímé gonadotoxiny se liší svými mechanismy účinku. Zasahují jak do buněčných procesů, tak mohou i narušit receptory pro signální molekuly, které podporují funkci varlat. Hematotestikulární bariéra má imunologickou funkci, tudíž může omezit vstup léků do tohoto místa (Klein a Cherrington 2015).

4.3 Posttestikulární účinky ovlivnění epididymálního transportu

Po uvolnění spermii ze semenných tubulů putují nadvarletem díky kontrakci hladkého svalstva za α -adrenergní a cholinergní regulace. Epididymální transport může být anterográdní, retrográdní nebo směr pohybů. Krom sympatiku kontrakce zvyšuje také oxytocin, vasopresin a endotelin. Tyto hormony jsou zodpovědné za estradiol-

dependentní zvýšení kontraktility. V tomto případě může plodnost ovlivnit čas, který je potřebný k epididymálnímu průchodu. Poslední studie zjistily, že plodnost se zlepšuje s kratší dobou sexuální abstinence a že naopak delším „skladováním“ spermií v epididymis se zvyšuje oxidační poškození spermií, tím tak dochází k fragmentaci DNA (Sánchez-Martín et al. 2013).

Kromě samotného transportu nadvarletem hraje velkou roli epididymální prostředí, které je důležité pro dozrávání spermií. Jedná se o reabsorpci vody a elektrolytů, sekreci protonů. Léky však tuto rovnováhu mohou narušit, což snižuje zrání a přežití spermií.

A co se týká dozrávání spermií, jedná se o dokončení DNA, modifikaci membrány, zvyšuje se počet disulfidických vazeb a přidávají se proteiny do plazmatické membrány spermií (Cornwall 2009). Všechny tyto modifikace jsou závislé právě na absorpci vody a elektrolytů v epitelu. Rovnováha mezi vodou a elektrolyty podmiňuje transport molekul přes lumenální a bazolaterální membránu. Aktivita transportérů se mění v průběhu nadvarlete a vytváří prostředí pro zrání a skladování spermií. Kyselé prostředí v nadvarleti inhibuje pohyblivost spermií, snižuje oxidaci a udržuje spermie v klidovém stavu až do ejakulace. Epitel nadvarlat je závislý na testosteronu, estradiolu a na složkách tekutin, které doprovázejí sperma z varlat. Funkci transportérů v nadvarlatech mohou léčiva poškodit (Klein a Cherrington 2015).

Seminiferní tubuly také chrání sperma před oxidačním poškozením během transportu a skladování. Zde mají uplatnění antioxidační enzymy a molekuly, které jsou produkovány těmito epitelu (Robaire a Hinton 2015).

4.4 Posttestikulární účinky ovlivnění ejakulace

Ejakulace je neurologický reflex, který se skládá z emisní a expulzní fáze.

Podněty z periferie jsou přenášeny do páteře nebo jsou zpracovány v částech mozku s efferentními drahami vedoucími do jader v míše, tzv. „míšních generátorů ejakulace“ (SGE), v bederní části. Stimulace centrálních dopaminových receptorů se podílí na erekčních a ejakulačních reflexech. GABA-ergní neurony mají důležitou roli v přenosu

mozkových signálů do SGE, které řídí ejakulační reflex. Výstup z neuronů v SGE vyvolává emisní fázi prostřednictvím sympatických neuronů a expulzní fázi prostřednictvím somatických motorických neuronů.

4.4.1 Emise

Signály ze sympatických motorických neuronů působí na α_1 -adrenergní receptory hladkého svalstva uretrálního svěrače, epididymu, semenných váčků a prostaty. Tento vliv je nezbytný k zajištění kontrakcí, které vedou k emisi. K normální ejakulační funkci dále přispívají cholinergní a muskarinové receptory. Pokud dojde k blokaci emise, vede to k selhání transportu spermií a tekutin do močové trubice, a to vede k aspermii. Dopamin je také schopný stimulovat kontrakci, tudíž inhibice dopaminových receptorů některými léky vede k inhibici kontraktility nadvarlete, semenných váčků a tkáně prostaty (Michel a Vrydag 2006).

Spermie a semenná tekutina jsou zachyceny v močové trubici až do fáze expulzní, kterou je ejakulace dokončena. V případě, že emisní fáze selže, dojde k „suché ejakulaci“, což znamená nepřítomnost spermatu.

4.4.2 Expulze

Po emisní fázi pokračují kontrakce močového měchýře a kontrakce svalstva pánve. Výsledkem jsou rytmické kontrakce, které vytlačují zásobu spermatu z močové trubice.

4.4.3 Ejakulační dysfunkce

Sexuální dysfunkce se vyskytuje běžně jako nežádoucí účinek léků (Segraves 1989). Mezi dysfunkce řadíme tyto problémy: anorgasmie, anejakulace a aspermie. Symptomy, které souvisí s dysfunkcí, jsou zvýšená ejakulační latence (doba do ejakulace) a snížený objem spermatu. Jiné symptomy, jako například předčasná ejakulace, mohou být sice obtěžující, avšak je málo pravděpodobné, že by snižovaly kvalitu spermatu.

Ejakulační latence může zahrnovat zpožděnou emisi, změnu emise nebo zpožděnou expulzi. Vzhledem k tomu, že takto dochází ke změně procesu, může být ovlivněna i kvalita spermatu. Může se jednat o poruchu centrální nebo periferní inervace nebo o poruchu svalstva reprodukčního traktu.

Retrográdní ejakulace je běžnou formou ejakulační dysfunkce, přičemž léky jsou nejvýznamnějšími původci této poruchy. Pacient však na tento problém nepříjde sám, musí si nechat zanalyzovat postejakulační moč.

4.5 Postejakulační funkce spermií

4.5.1 Transport spermatu v ženském reprodukčním traktu

Spermie přijdou do styku s tekutinami z prostaty a semenných váčků, které jsou smíseny s tekutinou z nadvarlete. Tyto tekutiny následně tvoří semennou tekutinu. Některé bílkoviny v ní nacházející jsou adsorbovány na povrch spermií a účastní se normální funkce spermií (Bedford 2014b), navíc některé složky semenné plazmy jsou důležité při signalizaci ženského reprodukčního traktu (Bromfield et al. 2014). Spermie migrují ze semenné tekutiny do děložního hlenu, přičemž si z ní ponechávají některé proteiny na svém povrchu. Věřilo se, že tyto proteiny jsou pro funkci spermií důležité, ale od chvíle, kdy je na svůj povrch navážou, se spermie pohybují pasivně, případně se přichytávají k ovidukálnímu epitelu (Suarez a Pacey 2006), ze kterého se uvolňují nebo odpojují po interakci s oocytem.

4.5.2 Oplodnění a zdraví potomků

Po fúzi gamety musí obsah spermií vstoupit do oocytů. Porucha na této úrovni nebyla dosud po podání léčiv mužům studována, ale u mužské neplodnosti se vyskytuje. Z hlediska reprodukčního zdraví mužů je též důležitý správný embryonální vývoj a zdraví potomků. Poškození zárodků a genetické účinky léčiv mohou mít za následek defekty u potomků (Csoka a Szyf 2009).

4.6 Ovlivnění metabolismu léčiv a reprodukce

Genetické rozdíly v metabolismu mohou prodlužovat účinky léků nebo měnit hladiny jejich aktivních metabolitů. Řada léčiv je inaktivována cytochromem P-450 zejména v játrech. G genetický polymorfismus enzymů cytochromu P-450 může být však odpovědný za rozdíly v reakcích na některá léčiva. Běžné je lékové poškození jater, což může ovlivnit mužskou reprodukci hned několika mechanismy: produkcí volných radikálů, inhibicí CYP s následným oxidačním poškozením, zvýšením hladiny léčiv a endogenních molekul, které ovlivňují přímo HPG osu nebo testikulární funkci, sníženou produkcí SHBG, čímž se modifikuje dostupnost androgenů, nebo modulací metabolismu androgenů (Vani et al. 2009).

5. Vliv léčiv pro terapii kardiovaskulárních chorob na mužskou plodnost

Tato kapitola je zaměřena na léčiva, která se používají pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění. Jedná se o poměrně rizikovou skupinu léčiv, neboť v dnešní době klesá věk mužů, kteří trpí metabolickým syndromem (Morrison a Brannigan 2015), jehož součástí je i hypertenze. Navíc bylo zjištěno, že muži trpící hypertenzí, ač neberou antihypertenziva (Eisenberg et al. 2015a), nemají tak dobrou kvalitu spermatu.

Adrenergní léčiva

Sympatikus se účastní kontroly stahů hladkého svalstva mužského reprodukčního systému. Nejenže se podílí na erektilní funkci, ale také má vliv na ejakulaci a samotnou kvalitu spermatu - záleží na selektivitě k receptorům, které se nachází v hladkém svalstvu. Adrenergní receptory, které se zde na kontrakci podílejí, jsou α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , β_1 , β_2 a β_3 .

5.1 α -adrenergní agonisté

Do této skupiny patří agonisté α_2 -adrenoreceptorů - klonidin, methyldopa (vykazují centrální antihypertenzní účinek) a agonisté α_1 -adrenoreceptorů - (působí na hladké svalstvo, tedy na kontrakci v mužském reprodukčním systému).

5.1.1 α -adrenergní agonisté - in vitro studie

Při in vitro aplikaci endogenního agonisty α -adrenoreceptorů noradrenalinu se hladké svalstvo prostaty kontrahuje (Wang et al. 2015b). Klonidin působí přednostně na α_2 -adrenoreceptory a na α_1 -adrenoreceptory méně. Noradrenalin a fenylefrin vyvolávají kontrakce vas deferens *in vitro* (Hedlund et al. 1985), zatímco klonidin kontrakce snižuje.

5.1.2 α -adrenergní agonisté a hypotalamo-hypofyzární osa (HPG)

Klonidin minimálně ovlivňuje HPG osu, hlavním účinkem je sekrece růstového hormonu. Methyldopa ale působí centrálně, inhibuje syntézu dopaminu a díky tomu zvyšuje hladinu prolaktinu (Baldini et al. 1988).

5.1.3 α -adrenergní agonisté a ejakulační dysfunkce

Klonidin a methyldopa dilatují hladký sval působením na α_2 -adrenoreceptory, což může být spojeno s erektilní dysfunkcí. U mužů užívajících klonidin erektilní dysfunkce zatím nebyla prokázána. U pacientů užívajících methyldopu bylo zjištěno, že dochází k retrográdní ejakulaci a ejakulační dysfunkci (Croog et al. 1988).

5.2 α -adrenergní antagonisté

Nespecifické α -blokátory antagonizují α_1 a α_2 -adrenoreceptory na buňkách hladkého svalstva. α_1 antagonisté se používají k léčbě hypertenze, symptomu dolních močových cest (LUTS), benigní hyperplazie prostaty (BHP) a dalších chorob. V současnosti je známo několik podtypů α_1 -adrenoreceptorů - 1A, 1B, 1D. Léčiva silodosin a tamsulosin jsou specifické pro α_{1A} receptory a používají se k léčbě benigní hyperplazie prostaty a LUTS. Alfuzosin, doxazosin, prazosin a terazosin tuto specifitu nemají.

5.2.1 α -adrenergní antagonisté (in vitro studie)

Studie *in vitro* s použitím preparátu *vas deferens* ukázala, že doxazosin je silným blokátorem kontrakcí vyvolaných noradrenalinem, alfuzosin je méně účinný. Prazosin minimalizuje kontrakce v epididymu, ale ne v prostatě. Experimenty s lidskou prostatickou tkání ukázaly, že fentolamin inhibuje noradrenalinem vyvolané kontrakce více než indoramin (Marshall et al. 1995).

5.2.2 α -adrenergní antagonisté a HPG osa

Na HPG osu působí α -blokátory jen minimálně. Studie, které se zabývají vlivem α -adrenergních antagonistů na hladinu testosteronu u léčených mužů, ukázaly, že se hladina mírně zvyšuje, což bylo zjištěno u tamsulosinu, anebo k žádné změně hladiny testosteronu nedochází, což platí pro doxazosin a terazosin (Samara et al. 1996).

5.2.3 α -adrenergní antagonisté a ejakulační dysfunkce

Látky z této skupiny mají negativní efekt na ejakulační funkci. Tento nežádoucí účinek se přisuzuje látkám s největší specifitou k α_{1A} receptorům, avšak zároveň jsou to látky, s nejlepším terapeutickým efektem u BHP a LUTS (Gacci et al. 2014b). K nežádoucím účinkům látek této skupiny patří oligospermie a aspermie.

Silodosin společně s tamsulosinem jsou vysoce selektivní k α_{1A} receptorům, a není tedy překvapivé, že jsou dávány do souvislosti s ejakulační dysfunkcí včetně aspermie (Kobayashi et al. 2009), zatímco u neselektivního alfuzosinu je to méně pravděpodobné. K dysfunkci dochází blokováním první fáze ejakulace - emise (vytlačení spermatu z ampula seminalis). Mezi ejakulační dysfunkce patří též retrográdní ejakulace, avšak u mužů užívajících α_1 -lytika nebyla detekována. Nicméně je to jedna z možných příčin aspermie, což bylo zjištěno po vyšetření sedimentu moči, ve kterém bylo nalezeno určité množství spermií.

Neplodnost u mužů je přisuzována fenoxibenzaminu, který je neselektivním α_1 -lytikem. Byl podáván zdravým mužům, u kterých byla prováděna elektromyografie kosterních svalů *musculus bulbocavernosus* a *musculus ischiocavernosus* během ejakulace. Fenoxibenzamin neměl sice žádný vliv na kontrakce těchto svalů, avšak snížil množství spermatu (Zdrojewicz et al. 2015).

5.2.4 α -adrenergní antagonisté a kvalita semene

O látkách této skupiny v souvislosti s kvalitou spermatu byla provedena studie u zdravých mužů, kterým byl podáván tamsulosin, alfuzosin a placebo po dobu 5 dnů s 10-14denním

wash-out intervalem mezi podáváním těchto léčiv (Hellstrom a Sikka 2009). Z analýzy vzorků spermatu bylo zjištěno, že tamsulosin snižuje objem spermatu, snižuje koncentraci spermií ve spermatu, spermie jsou méně pohyblivé a docházelo i k anejakulaci. Alfuzosin tyto poruchy nezpůsobil.

Na druhou stranu v jiné randomizované studii, ve které se oligospermičtí muži léčili terazosinem, se zjistil opak - kvalita spermatu se u nich zlepšila (Gregoriou et al. 1997), neboť došlo ke zvýšení koncentrace spermií.

5.3 β -adrenergní agonisté

β -adrenergní receptory jsou dvojího typu - β_1 a β_2 . Díky β_1 receptoru dochází po působení adrenalinu ke kontrakci endoteliálních buněk a zvyšuje se srdeční frekvence. Stimulací β_2 receptorů se mimo jiné relaxuje hladké svalstvo v dýchacích cestách.

Látky z této skupiny se tedy používají k léčbě astmatu, CHOPN, bradykardie a srdečního selhání.

Tato skupina léčiv nemá nepříznivé účinky na reprodukci.

5.4 β -adrenergní antagonisté

β -blokátory se používají v terapii hypertenze. Je o nich známo, že sexuální dysfunkce je u nich běžným nežádoucím účinkem (Ko et al. 2002). Snižují hladinu testosteronu, kvalitu spermatu a mění adrenergní stimulaci hladkých svalů v reprodukčních tkáních. Lze tedy konstatovat, že zvyšují šanci na neplodnost.

V několika klinických studiích, ve kterých byli muži léčeni β -blokátory, se po jednotýdenní léčbě hladiny testosteronu snížily, a to u všech léčiv - atenololu, metoprololu, pindololu a propranololu. V jiné studii byl mužům trpícím hypertenzí podáván atenolol. Ve srovnání s pacienty léčenými valsartanem byla u těchto mužů zjištěna snížená hladina testosteronu (Fogari et al. 2002).

5.5 Blokátory vápníkových kanálů

Látky této skupiny se vážou na vápníkové kanály typu L, čímž snižují kontrakci svalových buněk a tlumí hypertenzi a kontraktilitu srdečního svalu.

5.5.1 Blokátory vápníkových kanálů a mužská reprodukce

Je všeobecně známo, že blokátory vápníkových kanálů jsou spojeny s mužskou neplodností. Předpokládá se, že díky nim může dojít k inhibici adrenergně stimulovaného hladkého svalu v reprodukčním traktu, což má následně špatný vliv na kvalitu spermatu.

Další sexuální dysfunkce přisuzována této skupině je hyperprolaktinémie u mužů. U ní se předpokládá, že vzniká díky snížení hladiny dopaminu kvůli zablokování vápníkových kanálů. Ze studie, do které byli zařazeni muži užívající pouze verapamil (Romeo et al. 1996), byla zjištěna vyšší hladina prolaktinu oproti kontrolní skupině. Tito muži s hyperprolaktinemií byli dále sledováni, někteří přerušili užívání verapamilu a zbylí pokračovali. Tato studie odhalila, že muži, kteří užívání verapamilu přerušili, měli poté normální hladinu prolaktinu ve srovnání s pokračujícími v léčbě. Vedle toho byla provedena studie u 12 mužů s léčbou diltiazemem po dobu 6 měsíců. Tito pacienti vykazovali podobné hladiny prolaktinu, folikulostimulačního hormonu a luteinizačního hormonu jako 12 zdravých mužů (Velardo et al. 1992). To naznačuje, že u mužů, léčených diltiazemem, nedochází ke změně hladin gonadotropinu.

5.6 ACE inhibitory

Inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) snižují aktivitu renin-angiotensin-aldosteronového systému. Samotný ACE přeměňuje angiotensin I na angiotensin II a inaktivuje bradykinin. Vyskytuje se ve formě 2 izoenzymů, a to jako somatická forma ACE (ACE₁), která se nachází v Leydigových buňkách, epididymu, *vas deferens* a

prostatě (Leung a Sernia 2003), a jako zárodečný ACE (ACE₂), který se nachází pouze v postmeiotických zárodečných buňkách.

I u těchto léčiv byly provedeny studie v souvislosti s mužskou fertilitou, bohužel výsledky nejsou úplně jasné. Při podávání lisinoprilu po dobu 6 měsíců mužům s esenciální hypertenzí byla koncentrace testosteronu stabilní, avšak hodnota volného testosteronu se snížila. V jiné studii byl použit u neplodných mužů s oligospermií kaptopril (Mbah et al. 2012). V tomto případě se koncentrace spermií naopak zlepšila, avšak jejich pohyblivost ne. Hodnoty testosteronu v porovnání s muži, kterým bylo podáváno placebo, se nezměnily.

U mužů, kteří vykazují nízkou expresi ACE₂ (zárodečný typ), je zjišťováno normální sperma, avšak nízká plodnost. Na druhé straně jsou muži s normální expresí ACE₂, pro které ACE inhibitory nepředstavují riziko pro reprodukční funkci (Lorenzini 2014).

5.7 Diuretika

Látky této skupiny ovlivňují reprodukční funkci *in vitro*, ale existuje jen minimum důkazů ovlivnění reprodukční funkce *in vivo*. V tomto ohledu nejvíce studovanými léčivy jsou spironolakton a thiazidová diuretika.

5.7.1 Spironolakton

Spironolakton patří ke kalium šetřícím diuretikům, které působí antagonisticky vůči aldosteronu, ale také částečně působí i na androgenní receptory (antagonisté testosteronu), progesteronové a glukokortikoidní receptory. Předpokládá se, že syntéza testosteronu u mužů je spironolaktonem inhibována, dále může zvýšit i hladinu progesteronu (Corvol et al. 1975)

Eplerenon patří do stejné skupiny jako spironolakton, ale je selektivnější k mineralokortikoidním receptorům.

Spironolakton a gynekomastie

Gynekomastie nebo mastodynie jsou dosti častým nežádoucím účinkem u mužů, kteří spironolakton užívají. Studie s muži trpících hypertenzí léčených spironolaktonem zjistila, že rozvinutí gynekomastie závisí na dávce, ale patogeneze stále není vyjasněna.

Spironolakton a hormonální abnormality

Ačkoliv prevalence gynekomastie u pacientů užívajících spironolakton je vysoká, stále existují nejednoznačné informace (Nuttall et al. 2015).

V jedné malé studii s pouze 6 muži léčenými spironolaktonem nedošlo ke změně hladin testosteronu a prolaktinu vůči výchozím hodnotám (Miyatake et al. 1978). U jiných mužů léčených vysokými dávkami spironolaktonu (300mg/den) se vyvinula gynekomastie, dokonce se zvýšila hladina estradiolu, ale hladiny testosteronu a prolaktinu se nezměnily. Ze stanovené clearance testosteronu a estradiolu bylo zjištěno, že během léčby spironolaktonem je clearance testosteronu vyšší, přičemž jeho produkce se nijak nezměnila, zatímco estradiol má clearance stále stejnou, ale jeho produkce v krvi se zdvojnásobila. Z toho tedy vyplývá, že muži užívající spironolakton mají zvýšenou clearance testosteronu a zvýšenou konverzi testosteronu na estradiol, a z tohoto důvodu mají snížené hladiny testosteronu. Ve studii s 9 zdravými dobrovolníky, kteří užívali lék až 24 týdnů, došlo u šesti z nich k vývoji gynekomastie a u 2 se snížil počet spermií (Stripp et al. 1975).

Přestože je spironolakton považován za důvod neplodnosti u mužů, nemáme žádné důkladné studie, které by toto tvrzení podpořily.

5.7.2 Thiazidová diuretika

Ve studii s muži užívajícími hydrochlorothiazid bylo zjištěno, že trpí sexuální dysfunkcí častěji než ti, kterým bylo podáváno placebo (Chang et al. 1991). Bohužel data o kvalitě spermatu nebo plodnosti těchto mužů v této studii nebyla analyzována.

5.8 Digoxin

Digoxin je léčivem používaným pro srdeční selhání. Důkazy o vlivu na mužskou reprodukci jsou dosti omezené. Je ovšem známo, že se digoxin váže na estrogenové receptory, a tak způsobuje gynekomastii. Bylo provedeno několik studií v souvislosti s mužským reprodukčním traktem, ale z nich vzešly vesměs stejné výsledky, a to že pacienti užívající digoxin měli sníženou hladinu testosteronu a naopak zvýšenou hladinu estradiolu (Stoffer et al. 1973).

6. Vliv antimikrobiálních léčiv na mužskou plodnost

Do skupiny antimikrobiálních látek patří léky používané k léčbě infekce způsobené parazity, houbami, bakteriemi a viry.

6.1 Antimykotika

Jedním z léčiv patřící do této skupiny a ovlivňující mužskou plodnost je ketokonazol. Jeho účinek je založený na inhibici mykotického cytochromu P450, který je velice důležitý při syntéze důležité součásti buněčné stěny hub - ergosterolu. Tato inhibice jednak způsobuje narušení struktury a funkce těchto membrán a jednak ovlivňuje enzymy ve varlatech a dalších tkáních, tímto způsobem je zdrojem volných radikálů.

Studií, které by dokazovaly, že ketokonazol narušuje HPG osu, je poměrně málo. V jedné ze studií se léčilo 10 zdravých mužů ketokonazolem nebo terbinafinem (Effendy a Krause 1989). Mužům, kteří byli léčeni ketokonazolem, se hladina testosteronu během několika hodin výrazně snížila, naopak hladina testosteronu zůstala stejná u mužů léčených terbinafinem. V další studii byly šesti zdravým mužům podávány ve 2týdenních intervalech ketokonazol, terbinafin a placebo. U terbinafinu nebyly zjištěny žádné hormonální změny. Naopak ketokonazol vyvolal pokles testosteronu, ale hladina lutropinu, folitropinu a prolaktinu se nezměnila (Nashan et al. 1989). V další studii, kdy byl čtyřem zdravým dobrovolníkům podáván ketokonazol, hladina testosteronu opět rychle klesla, avšak během 24 h se začala vracet k původním hodnotám (Santen et al. 1983). Ve skupině 15 pacientů infikovaných plísňovým onemocněním, která byla léčena 1-5 týdnů, se kromě jednoho pacienta všem ostatním hladina testosteronu opět vrátila k původním hodnotám. Další studie zahrnovala 10 zdravých mužů a 10 mužů s onychomykózou. Těmto mužům byl ketokonazol podáván chronicky po dobu 1 roku, avšak i v této studii byl pokles testosteronu jen přechodný. Když tato výzkumná skupina léčila muže vyššími dávkami, opět klesla hladina testosteronu, a navíc se u mužů vyvinula gynekomastie a snížila se koncentrace spermií (Pont et al. 1984).

6.2 Antibakteriální léčiva

Empirické použití antibiotik sloužilo k léčbě neplodných mužů a zlepšilo tak plodnost u některých pacientů. Antibiotická terapie doxycyklinem nebo tetracyklinem pro infekci genitálního traktu u subfertálních mužů zlepšila jednak motilitu spermií, ale i jejich počet a morfologii. Díky tomu se nepředpokládá, že antibiotika negativně ovlivňují reprodukční funkce mužů. Bohužel je ale studií zkoumajících vliv antibiotik na kvalitu spermatu a plodnost mužů nedostatečný počet (Hamada et al. 2011).

Antibiotika gentamicin, nitrofurantoin, oxytetracyklin, spiramycin, cefalotin, kolistin, neomycin, penicilin G, chloramfenikol a trimetoprim způsobila zástavu tvorby spermií, a to částečnou nebo úplnou. Avšak někteří badatelé jsou přesvědčeni, že antibiotika gonadotoxické účinky nemají, jiní zastávají opačný názor. To však představuje jedinou zprávu o toxických účincích na mužskou plodnost.

6.3 Antivirotika

Léčba antivirotiky je nejčastější u mužů infikovaných HIV. Toto onemocnění má negativní dopad na kvalitu spermatu, tudíž léčba antivirotiky by měla kvalitu spermatu naopak zlepšovat. Zpočátku byli infikovaní muži léčeni zidovudinem, což je inhibitor a substrát pro virovou reverzní transkriptázu. V dnešní době se ale nasazuje kombinovaná antiretroviróvá terapie, jejíž součástí jsou tři a někdy i více léčiv inhibujících nukleosidové reverzní transkriptázy, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory proteáz, inhibitory fúzí a inhibitory integrázy. Tyto kombinované terapie ale stěžují hodnocení nežádoucích účinků.

6.3.1 Kombinovaná antiretrovirová terapie a její vliv na kvalitu spermatu

Byla provedena studie s dosud neléčenými a asymptomatickými muži infikovanými HIV. Tito muži začali s kombinovanou antiretrovirovou terapií a byli pozorováni 48 týdnů (van Leeuwen et al. 2008a). Během těchto týdnů došlo ke snížení pohyblivosti jejich spermií z 28 % na 17 %.

Z průřezové studie se 144 HIV infikovanými muži, kteří podstupovali kombinovanou antiretrovirovou terapii, se zjistilo, že muži užívající efavirenz mají nižší pohyblivost spermií než muži, kteří užívají nevirapin (Lambert-Niclot et al. 2011).

6.3.2 Léky proti HIV a jejich vliv na osu HPG

HIV infekce může být spojena s hypogonadismem a jinými endokrinními dysfunkcemi (Kushnir a Lewis 2011). Byly prováděny studie s asymptomatickými muži, kteří měli kombinovanou antiretrovirovou terapii. Studovanými léčivy byly indinavir, nelfinavir, saquinavir, nevirapin a efavirenz. U všech léčiv se prokazatelně zvýšila hladina estradiolu a kromě efavirenzu všechna léčiva zvýšila i hladinu testosteronu ve srovnání s hladinami u mužů neléčených (Collazos et al. 2002).

Dále bylo zjištěno, že hladina volného testosteronu se v průběhu randomizované studie s léčivy nelfinavir, efavirenz, zidovudin, lamivudin, stavudin a didanosin zlepšila. Největší zlepšení bylo u zidovudinu a lamivudinu a více u efavirenzu než u mužů léčených nelfinavirem (Wunder et al. 2007).

HIV infekce byla také spojena se zvýšenými hladinami prolaktinu. Avšak tento vzrůst hladiny prolaktinu je přisuzován spíše sekundárním infekcím, které tuto infekci doprovází (Montero et al. 2001).

Jedním z dalších nežádoucích účinků kombinované antiretrovirové terapie je gynekomastie. Ta svědčí o nerovnováze pohlavních steroidů – estrogenů a androgenů. Jedna studie se zaměřila na muže a chlapce s HIV, u kterých se projevila gynekomastie. Všichni užívali efavirenz. Po nahrazení efavirenzu jiným léčivem se symptomy zlepšily (Njuguna et al. 2016).

Obecně pacienti s gynekomastií častěji užívali zidovudin, stavudin nebo efavirenz. Žádné rozdíly nebyly pozorovány u lamivudinu, didanosinu, nevirapinu a indinaviru.

6.3.3 Acyklovir

Acyklovir je guanosinový analog inhibující DNA polymerázu. Používá se k léčbě herpetických virových infekcí. Ve studii s 31 muži trpícími chronickou infekcí herpes simplex 2, kterým byl podáván buď acyklovir, nebo placebo, bylo dokázáno, že kvalita spermatu se neliší před léčbou, během léčby ani 3 měsíce po léčbě (Douglas et al. 1988).

6.3.4 Ostatní antivirotika

Interferon-a se používá k léčbě infekce virem hepatitidy C společně s ribavirinem, což je purinový nukleosidový analog. Právě ribavirin je teratogen a je nebezpečný pro těhotné ženy, které by byly vystaveny spermatu, ve kterém by byl obsažený. Hladiny ribavirinu jsou totiž ve spermatu mužů léčených touto léčivou látkou vyšší než hladiny v periferní krvi (Hofer et al. 2010). Bohužel se stále častěji používá společně s pegylovaným interferonem- α . Vzhledem k těmto faktům se doporučuje, aby muži podstupující terapii ribavirinem s peginterferonem- α užívali během léčby a ještě dalších 6 měsíců po léčbě 2 formy antikoncepce.

Nicméně za zhoršenou plodnost může i samotný virus hepatitidy C, což prokázala studie s 82 muži s infekcí, která nebyla léčena 1 rok, a 76 zdravými muži (Safarinejad et al. 2010). Infikovaní muži měli nižší hladinu testosteronu, vyšší hladinu estradiolu, menší objem varlat a menší počet spermií.

Jak bylo zmíněno výše, sexuální dysfunkce u mužů je spojována s užíváním kombinace peginterferonu-a a ribavirinu. Z tohoto důvodu byla provedena další studie, ve které se hodnotila mužská plodnost před léčbou a po 6-12měsíční léčbě hepatitidy C. Mužům byla podávána kombinace léčiv peginterferon- α a ribavirin nebo samotný peginterferon- α . V obou léčených skupinách se snížily hladiny testosteronu a volného testosteronu, zároveň

se zvýšila hladina prolaktinu a vzrostla i sexuální dysfunkce. Poté, co byla léčba ukončena, zmizelo i ovlivnění sexuální funkce, hladiny celkového testosteronu a hladiny prolaktinu (Dove et al. 2009).

7. Působení analgetik na mužskou plodnost

Pro terapii bolesti se používají dvě skupiny léčiv, a to opioidy a nesteroidní antiflogistika.

V dnešní době je velkým trendem předepisovat právě opioidy, přestože jsou známy jejich negativní účinky na mužskou plodnost. K ovlivnění plodnosti může dojít několika různými mechanismy, avšak nejčastěji je to způsobeno tím, že podáním vysokých dávek opioidů výrazně klesne hladina testosteronu a dochází k hypogonadismu.

Léčivé přípravky obsahující opioidy také snižují kvalitu spermatu. Tento účinek mají opravdu všechny opioidy. I když v případě podání nižší dávky je i menší poškození.

Na druhé straně máme skupinu nesteroidních protizánětlivých léčiv, která má na reprodukční soustavu o něco menší vliv.

Přestože studií týkajících se člověka je málo, bylo prokázáno, že užívání paracetamolu vede k abnormalitám spermií (Smarr et al. 2017).

7.1 Opioidy

Jsou to látky, které jsou antagonisty opioidních receptorů - μ , κ a δ . Jak bylo uvedeno výše, v organismu se přirozeně vyskytují endogenní opioidy (endorfiny, enkefaliny a dynorfiny). Léky proti bolesti jsou naopak opioidy exogenními a liší se afinitou k těmto receptorům. Léčiva, která nejlépe uleví od bolesti, jsou taková, která působí prostřednictvím receptorového subtypu μ . To je například morfin, fentanyl nebo hydromorfon.

Na endokrinní sekreci ale nemají vliv jen samotná léčiva, nýbrž i zdravotní stav jako takový. Na akutní bolest organismus reaguje zvýšenou sekrecí hormonů nadledvin, hormonů štítné žlázy, prolaktinu a gonadálních hormonů. Avšak na chronickou bolest organismus reaguje naopak tím, že se hladina testosteronu pomalu snižuje až k velice nízkým hranicím.

7.1.1 Hladiny opioidů a testosteronu u mužů

Značná část mužů, kteří užívají tato analgetika, trpí hypogonadismem. Tento negativní vliv na hladinu androgenů se označuje jako opioidy indukovaný androgenový deficit (Elliott et al. 2011). Přestože bylo provedeno několik studií, které se zabývaly užíváním opioidů a vlivem na hladiny testosteronu, došlo se vždy ke stejným výsledkům. Muži užívající opioidy mají snížené hladiny celkového i volného testosteronu, ale naopak mají vyšší hladiny prolaktinu.

Takto vyvolaný hypogonadismus byl poprvé popsán u mužů, kteří byli závislí na morfinu nebo heroinu. U těchto mužů byly zjištěny nízké hladiny volného testosteronu, i když hladina celkového testosteronu byla v normě (Rasheed a Tareen 1995). Ačkoliv nemáme k dispozici kvalitní studie, vědci se domnívají, že opioidem indukovaný nedostatek androgenů může být vyvolán i nízkými hladinami léčiv z této skupiny. Při krátkodobé expozici organismu opioidy se koncentrace lutropinu, testosteronu, dihydrotestosteronu a estradiolu sníží, ale vrátí se k normálním hladinám, a to během několika dnů. Naopak s pravidelným užíváním opioidů se snižuje libido a je důvodem erektilních dysfunkcí u mužů. Díky nedávno prováděné metaanalýze se 646 muži se zjistilo, že to, jaký opioid je užíván, nemá na hladinu testosteronu vliv (Bawor et al. 2015). Naopak užívání antagonistů opioidních receptorů (naloxon, naltrexon) zvyšuje sekreci gonadotropinů a testosteronu (Tenhola et al. 2012).

Podávání vysokých dávek opioidů je spojeno s traumaty, popřípadě chirurgickými zákroky. V takových případech jsou léčiva podávána intravenózně. Studie s 25 muži podstupujícími chirurgický zákrok sledovala klesající hladiny testosteronu po podání morfinu. Přičemž hladiny klesly zhruba o 70 %. Ale je nutné podotknout, že hladinu testosteronu snižuje samotný zákrok ještě před podáním léků proti bolesti, a to díky zvýšené hladině kortizolu (Aono et al. 1972).

K omezení opioidů na periferii lze použít intratekální katétr. A právě na to se zaměřila studie případů a kontrol, ve které bylo 20 mužů s rakovinou a neuropatickou bolestí užívajících intratekálně opioidy srovnáváno s 20 muži, kteří odpovídali diagnózou, další léčbou a věkem, ale opioidy neužívali. Z této studie vyplynulo, že ve srovnání s kontrolní skupinou, ve které hypogonadismem trpělo 40 % mužů, trpělo hypogonadismem 90 % mužů, kterým byla podávána opioidní analgezie (Rajagopal et al. 2004).

Endokrinní poruchy mohou také vyvolat transdermálně podávané opiáty. 12 mužům léčených buprenorfinem, který jim byl podáván právě transdermálně, se hladina celkového i volného testosteronu snížila a tato změna přetrvávala až 6 měsíců (Aloisi et al. 2009).

Bohužel ale opiáty nejsou vždy používány k léčbě bolesti. Jedná se zejména o závislost na těchto látkách a jejich odvykání. Několik studií se zabývalo muži, kteří užívali buprenorfin nebo methadon, přičemž polovina z nich měla prokázané nízké hladiny testosteronu. Studie s 29 muži užívajícími methadon bylo srovnáno se 16 muži, kteří byli závislí na heroinu, zároveň do studie bylo zahrnuto 46 mužů, kteří opiáty neužívali. Hladina testosteronu, objem spermatu a pohyblivost spermií byla nejnižší u mužů, kteří užívají methadon (Cicero et al. 1975a).

7.1.2 Opioidy a hladina prolaktinu

Opioidy při svém působení v organismu jsou schopné zvyšovat hladinu prolaktinu. Díky jejich působení na hypotalamus snižují sekreci GnRH (gonadotropin uvolňující hormon) a důsledkem toho je snížená hladina lutropinu a testosteronu a tomuto mechanismu se přisuzuje i vliv na hladinu prolaktinu. Dále prostřednictvím hypotalamu ovlivňují hladiny růstového hormonu, vasopresinu a katecholaminů (Vuong et al. 2010).

Akutní zvýšení hladiny prolaktinu je pozorováno téměř ihned po podání morfinu. Zvýšená hladina prolaktinu se vykazuje i u kuřáků opia, kteří mají normální hladinu testosteronu (Moshtaghi-Kashanian et al. 2005). Ze studií, které hodnotily vliv morfinu, pentazocinu a buprenorfinu na zdravé muže, vzešly výsledky – zvýšená hladina prolaktinu, naopak snížená hladina lutropinu.

7.1.3 Terapie bolesti u mužů s hypogonadismem

Ačkoliv hypogonadismus způsobený opiáty není tolik studován, je potřeba potenciálního uživatele informovat o tomto možném nežádoucím účinku a je nutné, aby tuto informaci věděli v první řadě hlavně muži, kteří by toužili mít děti.

V dnešní době už je možné pro potlačení příznaků hypogonadismu substituovat androgeny u mužů, kteří jsou opiáty dlouhodobě léčeni (Huang et al. 2016). I přesto ale lékaři spíše doporučují přechod z opiátů na méně toxická analgetika. Jedním takovým analgetikem je tapentadol. Tapentadol je sice agonistou μ -opioidních receptorů, ale zároveň tlumí zpětné vychytávání noradrenalinu. Byl porovnáván s morfinem u 24 zdravých mužů po jednorázové dávce. Hladiny testosteronu a lutropinu po podání tapentadolu byly totožné jako po podání placebo. Naopak při podání morfinu těmto mužům hladiny klesly. To, že tapentadol nemá tak negativní vliv na HPG osu, je přisuzováno právě této kombinaci účinku (Eichenbaum et al. 2015)

7.1.4 Vliv endogenních opioidů na mužskou reprodukci

Vzhledem ke skutečnosti, že ve varlatech jsou přítomné jak buňky produkující opioidy, tak buňky exprimující receptory pro tyto látky, se předpokládá, že tyto molekuly jsou důležité ve spermatogenezi. Podílejí se tímto způsobem na normální funkci varlat (Niederberger 2012).

Leydigovy a zárodečné buňky patří do skupiny buněk, které endogenní opioidy produkují. Tato produkce ale inhibuje opioidní receptory na Sertoliho buňkách, a tímto mechanismem dochází ke snížené produkci androgen vázacího proteinu. Tento protein je velice důležitý pro transport androgenů do semenných kanálků.

7.1.5 Opioidy a kvalita spermatu

Jedny z prvních studií, které byly prováděné, zjistily, že díky opiátům mohou muži trpět opožděnou ejakulací. Ta přispívá ke snížené kvalitě spermatu. Další studie hodnotila ejakuláty 142 mužů, kteří byli závislími na opioidech, a 146 ejakulátů zdravých mužů. Nejenže závislí muži měli nižší hodnoty testosteronu celkového i volného, ale denní užívání těchto látek ovlivnilo i koncentraci spermií a jejich pohyblivost. U závislých mužů se také objevila vyšší fragmentace DNA (Safarinejad et al. 2013).

7.2 Nesteroidní protizánětlivé látky

Látky této skupiny patří mezi nejčastěji používané léky vůbec. Jejich mechanismem účinku je inhibice syntézy prostaglandinů. Prostaglandiny jsou přítomné ve všech tkáních našeho organismu. Některé z nich se nachází v semenné plazmě v poměrně vysoké koncentraci.

7.2.1 NSA a reprodukční funkce u mužů

Vzhledem k přisuzované důležitosti prostaglandinů při reprodukci se populace začala obávat, že NSA prostřednictvím inhibice prostaglandinů naruší mužskou plodnost. I když studií na toto téma není tolik, nebyl u lidí pozorován významný negativní účinek.

Bylo provedeno několik malých studií, které hodnotily vliv NSA na reprodukční funkce u zdravých jedinců. Hladiny hormonů byly pozorovány po podání indometacinu a naproxenu. Po indometacinu sice vzrostly hladiny prolaktinu, avšak nebyl vypořádan žádný vliv na reprodukční funkce jako takové. Jiným zdravým mužům byl podáván indometacin po dobu 14 dnů, přičemž muži byli sledováni dohromady 10 týdnů. Během těchto 10 týdnů nebyl pozorován účinek na lutropin, testosteron nebo vliv na kvalitu spermatu (Knuth et al. 1989).

Je důležité zmínit, že podávání naproxenu je spojováno s výskytem retrográdní ejakulace. Toto tvrzení je ale podloženo pouze jednou kazuistikou (Wei a Hood 1980). Ze studií, které máme k dispozici, lze vyvozovat, že vliv NSA na reprodukční hormony je pouze minimální.

Negativní dopad na mužskou plodnost byl donedávna přisuzován i ibuprofenu. Předpokládalo se, že ibuprofen může ovlivňovat fyziologickou funkci varlat u kompenzovaných hypogonádních mužů. 64 mužům trpícím leukocytospermií byl 3 týdny podáván každých 8 hodin ibuprofen v dávce 600 mg. Po této terapii se analyzovalo jejich sperma - objem spermatu, koncentrace spermií a jejich motilita. Nicméně tato retrospektivní studie neprokázala, že by ibuprofen měl nějak významně negativně ovlivnit mužské sperma (Kavoussi et al. 2018).

7.3 Paracetamol

Paracetamol zde tvoří samostatnou skupinu. U lidí bylo prokázáno, že muži, kteří mají v moči jeho vysokou hladinu, mají také horší motilitu spermií a zvýšenou fragmentaci DNA. Díky tomuto přímému účinku paracetamolu na mužskou plodnost se doporučuje neužívat léčivé přípravky obsahující tuto látku mužům, kteří se s partnerkou snaží o dítě (Smarr et al. 2017).

8. Antidepressiva a mužská plodnost

Deprese je v dnešní době bohužel poměrně běžným onemocněním. Zhruba 30 % populace ve vyspělých zemích během svého života zažije alespoň jednu epizodu deprese.

K ovlivnění příznaků deprese se používají antidepressiva – léčiva, která ovlivňují noradrenergní, dopaminergní a/nebo serotoninergní systém. Z této skutečnosti vyplývá, že existuje několik skupin antidepressiv, které se liší mechanismem účinku – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), agonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SARI), inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), tricyklická antidepressiva (TCA), inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) a noradrenergní a specifická serotoninergní antidepressiva (NaSSA). Názvy skupin antidepressiv naznačují, že za účinek je zodpovědná schopnost zvyšovat hladinu neurotransmiterů v nervové tkáni a/nebo přímo působit na odpovídající receptory.

Antidepressiva ovlivňují osu HPG prostřednictvím dopaminu, který působí na sekreci prolaktinu. Prolaktin v této kaskádě inhibuje gonadotropin, který je zodpovědný za sekreci testosteronu. Dalším faktorem, který ovlivňuje mužskou plodnost, je modulace serotoninergního systému. Antidepressiva způsobují zvyšování hladiny serotoninu, čímž zároveň dochází ke zvýšené serotoninergní transmissi do míchy. Některé látky dokonce působí přímo na buňky hladkého svalstva reprodukčního systému prostřednictvím adrenergního a cholinergního systému.

Vzhledem k tomu, že negativní účinek antidepressiv na sexuální funkce je známý, se léčiva používají také k léčbě předčasné ejakulace (Clément a Giuliano 2016).

Tab. 1 Skupiny antidepresiv a jejich zástupci

Skupiny antidepresiv	Jejich zástupci
Tricyklická antidepresiva	Amitriptylin, dosulepin, imipramin, klomipramin, mianserin, nortriptylin
SSRI	Citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin
SARI	Trazodon
SNRI	Venlafaxin, duloxetin
NaSSA	Mianserin, mirtazapin
NDRI	Bupropion
IMAO	Moklobemid
Jiná antidepresiva	Agomelatin

8.1 SSRI

S touto skupinou antidepresiv je v současné době nejvíce zkušeností a patří k nejčastěji v praxi používaným. Díky tomu je známo, že SSRI mohou narušit libido, opozdit ejakulaci, narušit samotnou spermatogenezi či ovlivnit transport spermií. Ačkoliv jsou tato fakta potvrzená, léčba deprese je přednostní, protože neléčení je horší variantou než samotné vedlejší účinky při použití léčiv z této skupiny.

8.1.1 SSRI a hladina prolaktinu

Léčiva s tímto mechanismem účinku zvyšují hladinu prolaktinu, ale míra ovlivnění hladiny tohoto hormonu závisí na konkrétním léčivu. Studie sledující výskyt nežádoucího účinku hyperprolaktinemie dospěla k následujícím výsledkům: riziko hyperprolaktinemie bylo vyšší u pacientů užívajících fluvoxamin, citalopram, fluoxetin, paroxetin než u pacientů užívajících duloxetin nebo sertralin, u kterých nebylo toto riziko detekováno

(Trenque et al. 2011). Ve zkřížené studii s 12 muži, kterým bylo podáváno placebo a 10 dnů citalopram, byla hladina prolaktinu o 40 % vyšší během dnů, kdy jim byl podáván právě citalopram. V dlouhodobé studii se 44 muži trpícími depresí, ve které se sledovala hladina prolaktinu během 12týdenní léčby fluoxetinem, došlo u všech mužů ke zvýšení jeho hladiny a zároveň u 2 mužů se vyvinula hyperprolaktinemie. Další studie byla zaměřena na sledování hladiny prolaktinu po podání sertralinu u 6 zdravých mužů, avšak nebyla pozorována žádná změna (Gordon et al. 1998).

8.1.2 SSRI a ejakulační dysfunkce

Výše byla uvedena informace o léčbě předčasné ejakulace pomocí antidepresiv. Schopnost způsobit retardovaný orgasmus je charakteristická právě pro SSRI. Ve studii se 412 muži bylo zjištěno, že ke zpožděnému orgasmu došlo při užívání fluoxetinu u 50 % mužů, u 64 % mužů s paroxetinem, 55 % mužů s fluvoxaminem, 57 % mužů se sertralinem a 64 % mužů s citalopramem (Montejo et al. 2001).

Další ejakulační dysfunkcí způsobenou touto skupinou léčiv je retrográdní ejakulace. K té se vztahuje studie s 5 005 muži, u kterých byl proveden test močového sedimentu. 5,6 % těchto mužů mělo v moči přítomné sperma (Tomita et al. 2015).

8.1.3 SSRI a kvalita spermatu

SSRI byly zkoumány také co se týče ovlivnění kvality spermatu. 25 mužům, kteří dosud nebyli léčeni, byl podáván escitalopram k léčbě předčasné ejakulace. Po 3 měsících užívání tohoto léčiva došlo k prodloužení ejakulační latence, nicméně se snížila i pohyblivost spermií a koncentrace spermií v ejakulátu.

Poměrně nová látka této skupiny je dapoxetin. Dapoxetin je vylučován z organismu během několika hodin, tudíž primárním použitím je léčba předčasné ejakulace. Tato látka byla zkoumána v rámci plodnosti na potkanech. U samců došlo ke snížení hladiny testosteronu, a naopak ke zvýšení hladiny prolaktinu. U neléčených samic, které se spářily s léčenými samci, nedocházelo k zabřeznutí v takové míře jako v kontrolní

skupině potkanů. Ačkoliv se jedná o zkoumání léčiva na potkanech, předpokládá se, že tento účinek se projevuje i u mužů užívající dapoxetin (El Mazoudy et al. 2015).

Podle jedné kazuistiky byli studováni 2 pacienti s oligozoospermií. Jeden muž užíval sertralin a druhý citalopram. Když oba vysadili SSRI, jejich kvalita spermatu se významně zlepšila (Tanrikut a Schlegel 2007).

Další studie věnující se této problematice se zabývala 74 muži, kteří užívali SSRI, a 44 zdravými muži. U těchto mužů se hodnotil celkový počet spermií, jejich pohyblivost a fragmentace DNA, přičemž výsledky tohoto zkoumání byly vždy horší pro skupinu pacientů s antidepresivy. Zvýšená fragmentace DNA byla hlášena také ve studii s 35 zdravými muži, kterým byl podáván paroxetin po dobu 5 týdnů. Studie ukázala, že všem mužům klesla hladina testosteronu a zároveň hladina estradiolu. A co se fragmentace DNA týče, tak původní průměrné hodnoty byly 14–30 %, přičemž po těchto týdnech s paroxetinem se fragmentace DNA zvýšila až na 50 %. Po 4 týdnech od ukončení léčby se mužům vrátily jejich původní hodnoty, nicméně 47 % z těchto mužů nahlásilo jako nežádoucí účinek ejakulační dysfunkci (Drobnis a Nangia 2017).

Z těchto výsledků lze odvodit, že muži, kteří užívají SSRI, mají sníženou kvalitu spermatu, včetně vyšší fragmentace DNA.

8.2 SNRI, NDRI, NaSSA, SARI a agomelatin

Přestože pro skupinu antidepresiv NDRI a NaSSA chybí větší studie, předpokládá se, že tato léčiva jen minimálně ovlivňují hladinu prolaktinu a nemají vliv na mužskou plodnost. Dvě starší studie ukázaly, že po podání mirtazapinu u 8 a 12 mužů se hladina prolaktinu nezvyšuje (Schüle et al. 2002). Na druhou stranu, malá observační studie ukázala, že na některé muže může mirtazapin účinkovat opačně – hladina prolaktinu vzrostla (Schüle et al. 2004a). Dále byla provedena velká průřezová studie s muži a ženami trpícími depresí. Těmto lidem byl podáván bupropion a bylo zjištěno, že toto léčivo má menší nežádoucí vliv na jejich sexuální život než skupina SSRI (Clayton et al. 2002).

Antidepresiva skupiny SARI a NDRI ovlivňují hladinu prolaktinu zanedbatelně (pokud ji vůbec ovlivňují), a stejně tak minimálně ovlivňují sexuální život pacientů. Studie

sledující kvalitu spermatu nebyly dosud provedeny, ale vzhledem k tomu, že v předběžných studiích nebylo dosaženo jednoznačných výsledků, je v této oblasti schválen další výzkum. Ačkoliv jsou SNRI alternativou SSRI, kvalita spermatu po jejich užívání nebyla studována. Byly provedeny jen malé pozorovací studie. Venlafaxin vykazoval jen v jedné studii ovlivnění ejakulace, jinak nebyly zpozorovány významné změny ve srovnání s placebem. Ve srovnání s tím duloxetin zvyšoval ejakulační latenci, což znamená, že se může použít k léčbě předčasné ejakulace (Ozcan et al. 2015).

Agomelatin, který je agonistou melatoninergních receptorů a selektivním antagonistou serotoninergních receptorů, je poměrně nové antidepresivum, jehož účinkem je synchronizace cirkadiálního rytmu. Byl podáván zdravým mužům i ženám a bylo zjištěno, že pouze 8 % z nich mělo opožděný orgasmus, v případě mužů opožděnou ejakulaci, oproti 54 % s escitalopramem a 7 % s placebem. Dále byla pozorována anorgasmie a anejakulace u 13 % pacientů s agomelatinem, 46 % s escitalopramem a 7 % s placebem (Montejo et al. 2015a).

Předpokládá se, že léčiva, která byla pojednávána v této podkapitole, by mohla být alternativou ke skupině SSRI, pro něž máme důkazy o nežádoucích účincích na kvalitu spermatu. Avšak studie naznačují, že i tato léčiva mohou působit na reprodukční systém negativně.

8.3 Tricyklická antidepresiva (TCA)

Tricyklická antidepresiva ovlivňují noradrenergní, serotoninergní, histaminový a muskarinový neuromediační systém.

8.3.1 TCA a hladina prolaktinu

Je prokázáno, že TCA zvyšují hladinu prolaktinu. Klomipramin, který patří do této skupiny léčiv, sekreci tohoto hormonu stimuluje poměrně výrazně. Experimentálně se používá k prostudování mechanismu hyperprolaktinemie indukované léčivou (Cordes et

al. 2011). V malých observačních studiích byla prokázána zvýšená hladina prolaktinu u amitriptylinu, imipraminu a desipraminu (Nutt et al. 1987).

8.3.2 TCA a ejakulační latence

O klomipraminu je známo, že ejakulační latenci zvyšuje, tudíž je možné ho použít k léčbě předčasné ejakulace (McMahon a Porst 2011). Dále imipramin má predispozice pro ejakulační dysfunkci u mužů s depresí. Francouzská studie se 4 557 muži zahrnovala pacienty, kteří byli léčeni jak TCA, SSRI, tak i SNRI. U těchto léčených pacientů bylo vyzorováno, že měli zpožděný orgasmus oproti mužům, kteří léčeni nebyli vůbec (Bonierbale et al. 2003).

Zajímavostí je, že imipramin je považován za látku, která způsobuje retrográdní ejakulaci, ale zároveň se ukázalo, že dokáže být účinný i při její léčbě. Tento fakt byl testován u mužů s diabetem. Těmto mužům byl podáván imipramin, pseudoefedrin a kombinace těchto dvou látek. Interval mezi různými léčebnými režimy byl 14 dnů. U 23 pacientů, kteří trpěli úplnou retrográdní ejakulací, bylo dosaženo antegrádní ejakulace u 39 % pacientů léčených jen imipraminem, u 48 % pacientů léčených pouze pseudoefedrinem a u 62 % mužů, kterým byla podávána dvojkombinace. Všechny tři léčebné režimy zlepšily celkový počet spermií a snížily počet spermií v moči (Arafa a El Tabie 2008).

8.3.3 TCA a kvalita spermatu

Vliv této skupiny antidepresiv nebyl nijak zkoumán z hlediska jejich vlivu na kvalitu spermatu či vlivu na plodnost. V jedné malé studii případů a kontrol muži užívali desipramin po dobu 3 týdnů. Ačkoliv spermie měly horší funkčnost, nezměnil se jejich počet ani pohyblivost. Jiná studie případ-kontrola s 11 muži sledovala účinky klomipraminu, a to před léčbou a po tříměsíční léčbě. Vyšetření spermatu ukázalo snížení objemu a pokles pohyblivost spermií, ovšem na druhou stranu měli muži normální hladiny prolaktinu a testosteronu (Maier a Koinig 1994).

8.4 Inhibitory MAO

Inhibitory monoaminoxidázy jsou látky, které zabraňují degradaci neurotransmiterů – zejména dopaminu a serotoninu. Díky takto sníženému odbourání neurotransmiterů se zvyšuje jejich hladina v mozku. I u této skupiny léčiv bylo provedeno jen malé množství studií. Nicméně tyto studie naznačují, že IMAO mají nejmenší vliv na reprodukční systém v porovnání s ostatními antidepresivy. V průřezové studii s 25 muži, kteří užívali moklobemid, byl vyzorován nežádoucí účinek v reprodukčním systému pouze u jednoho muže. V jiné studii moklobemid naopak sexuální dysfunkci zlepšil (Drobnis a Nangia 2017).

9. Antiepileptika a plodnost mužů

Antiepileptika jsou léčiva, která se primárně používají v neurologii k potlačení projevů epilepsie (epileptické záchvaty). Jejich využití je ovšem daleko širší, neboť mohou být využita i v terapii bolesti, především neuropatické, nebo k léčbě psychiatrických poruch (úzkostné stavy, bipolární porucha, nespavost).

Léčiva ze skupiny antiepileptik mají různé mechanismy účinku. Mohou stabilizovat membrány neuronů, a to svou vazbou na napěťově řízené sodíkové kanály či vazbou na napěťově řízené vápenaté kanály T-typu. Další možný způsob mechanismu účinku je ovlivněním mediace zprostředkované neurotransmiterem GABA. Tento neuromediátor je tzv. inhibiční, což znamená, že léčiva mohou buď způsobit snížení jeho degradace, či nižší reuptake, případně mohou léčiva přímo stimulovat GABA_A receptory. Důsledkem stimulace těchto receptorů je zvýšený influx chloridových iontů do nervových buněk, což vede k hyperpolarizaci membrány neuronů a znemožnění generace dalšího akčního potenciálu.

Tab. 2 Antiepileptika podle mechanismu účinku

Léčivo	Mechanismus účinku
Etosuximid	Inhibice Ca ²⁺ kanálů typu T
Fenobarbital	Stimulace GABA receptoru
Fenytoin	Inhibice Na ⁺ kanálů
Gabapentin	Inhibice Ca ²⁺ kanálů typu T
Karbamazepin	Inhibice Na ⁺ kanálů
Klobazam	Stimulace GABA receptoru
Klonazepam	Stimulace GABA receptoru
Lamotrigin	Inhibice Ca ²⁺ kanálů typu T, inhibice Na ⁺ kanálů
Levetiracetam	Neznámý
Pregabalin	Inhibice Ca ²⁺ kanálů typu T
Primidon	Stimulace GABA receptoru
Topiramát	Všechny mechanismy účinku
Valproát	Všechny mechanismy účinku

Obecným rysem této skupiny léčiv je, že negativně ovlivňují hladiny reprodukčních hormonů a u mužů kvalitu spermatu. Nicméně vzhledem k tomu, že samotné křeče mohou ovlivňovat endokrinní funkce, což souvisí i s plodností, nemůžeme s jistotou tvrdit, že příčinou zhoršené plodnosti jsou u tohoto typu pacientů pouze léčiva používaná k inhibici konvulzí (Calabrò et al. 2011).

9.1 Antiepileptika a HPG osa

Již výše byly zmíněny endokrinopatie, které mohou být vyvolány epileptickými záchvaty. Tyto poruchy žláz s vnitřní sekrecí mohou přetrvávat i několik let po prodělaném záchvatu. Tento fakt nám ztěžuje interpretaci studií těchto léčiv. Nicméně byly provedeny i studie, které byly zaměřeny na muže s epilepsií, kteří nebyli léčeni, a kontrolní skupinu tvořili zdraví muži. Většina studií se ovšem věnovala reprodukčním systémům léčených pacientů a kontrolní skupinou byli opět zdraví muži, přičemž byl opomenut fakt, že výsledky může ovlivnit nemoc sama.

V odborné literatuře týkající se vlivu medikace na reprodukční systém bylo publikováno několik studií zaměřených na následující léčiva: valproát, karbamazepin, fenytoin, lamotrigin a levetiracetam. Jedná se o studie léčených i neléčených mužů, dále o dlouhodobé studie, které shrnují stav před a po léčbě nebo vliv během a po léčbě. Napříč studii se lišil vliv na hladiny testosteronu, lutropinu, prolaktinu i estradiolu. Nelišila se hladina SHBG (sexuální hormony vázající globulin), která byla ve studiích zvýšená, hladina volného testosteronu byla v souladu s tím snižena. To, že hladina SHBG je zvýšená u pacientů, kteří antiepileptika užívají, je již po nějakou dobu známo. Předpokládá se, že je to v důsledku toho, že některá léčiva jsou induktory jaterních enzymů. Je známo, že fenobarbital, fenytoin a karbamazepin jsou induktory cytochromu P450, a právě díky tomuto systému se zvyšuje clearance testosteronu. (Drobnis a Nangia 2017).

Antiepileptika mohou též ovlivňovat funkci hormonů štítné žlázy, což může souviset s jejich nežádoucími účinky na reprodukční systém. V jedné studii byl po dobu 14–21 dnů podáván 10 mužům karbamazepin, což vedlo ke snížení hladiny tyroxinu, aniž by se změnila hladina tyroxin vázajícího globulinu. Další studie s 56 muži, kteří užívali karbamazepin, fenytoin nebo valproát, vyzorovala, že ve srovnání s kontrolní skupinou se zdravými muži nejsou hladiny tyroxinu fyziologické. Zároveň byla zvýšena hladina tyreotropinu, avšak pouze u mužů léčených karbamazepinem a valproátem, kdežto hladina trijodtyroninu byla stejná u obou skupin (případů i kontrol) (Isojärvi et al. 1990).

9.2 Antiepileptika a kvalita spermatu

Z epidemiologických studií pochází údaje o tom, že podávání léčiv této skupiny může být spojeno s horší kvalitou spermatu, což zahrnuje nižší koncentraci spermií a jejich horší pohyblivost (Drobnis a Nangia 2017). Ačkoliv je toto výsledkem studie, kde byli sledováni jak muži léčení, tak muži zdraví, musí se s těmito informacemi nakládat opatrně, protože muži s jakoukoliv nemocí mají ve většině případů horší kvalitu spermatu než muži, kteří žádnou nemocí netrpí. Abychom s jistotou mohli o konkrétním léčivu tvrdit, že jeho nežádoucím účinkem je vliv na mužskou plodnost, je potřeba to mít podloženo pečlivými studiemi, které tuto problematiku prošetří.

10. Vliv antipsychotik na mužské fertilitní funkce

Antipsychotika jsou léčiva používaná v léčbě psychóz. Tyto nemoci se projeví především poruchami myšlení a poruchami vnímání, přičemž samotné symptomy můžeme rozdělit dle současné nomenklatury na pozitivní a negativní. Za pozitivní symptomy je zodpovědné nadměrná aktivita neuromediátoru dopaminu. Do této skupiny symptomů tak řadíme příznaky, jako jsou halucinace, bludy nebo iluze. Na druhé straně máme negativní symptomy, které jsou způsobeny nedostatečnou aktivitou dopaminu, čemuž se přisuzuje izolace pacienta, apatie či emoční otupělost.

Jednotlivá léčiva této skupiny se liší svými farmakodynamickými vlastnostmi, avšak všechny skupiny ovlivňují dopaminové receptory. Z ovlivnění daného typu receptoru pak vychází nežádoucí účinky léčiv, které mohou mít vliv na reprodukční systém. Inhibice dopaminových receptorů může u pacienta způsobit parkinsonský syndrom. Tento syndrom se projevuje hypokinezi, bradykinezi, akinezi či klidovým třesem. Zároveň se prostřednictvím inhibice dopaminu zvyšuje sekrece prolaktinu. V důsledku této sekrece dochází k sexuální dysfunkci, gynekomastii nebo také ke galaktoree. Sexuální dysfunkce může být také způsobena inhibicí α_1 receptorů, ale i inhibicí muskarinových receptorů.

Antipsychotika lze rozdělit na léčiva první a druhé generace. O léčivech patřících do první generace lze tvrdit, že jsou pro ně typické výrazné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou způsobené díky nescifickému působení léčiv na receptory.

10.1 Antipsychotika a zvýšení hladiny prolaktinu

Zvýšená hladina prolaktinu tlumí sekreci gonadoliberinu, čímž je ovlivněna tvorba lutropinu a folitropinu. Zároveň je postižená produkce testosteronu a prostřednictvím folitropinu je ovlivněna hladina SHBG, který v plazmě testosteron váže. Prolaktin dále inhibuje konverzi testosteronu na dihydrotestosteron. Je ale důležité vzít v úvahu, že samotné psychiatrické poruchy mohou být doprovázené nízkými hladinami testosteronu, sexuální dysfunkcí, ejakulační dysfunkcí, špatnou kvalitou spermatu nebo vysokými hladinami lutropinu (Garcia-Rizo et al. 2012).

Určitou nevýhodou studií, které zkoumají antipsychotické účinky, představují další léčiva, která pacienti běžně užívají. Tím jsou myšlena například antidepressiva, antikonvulziva, β -blokátory a další léčiva, která mohou ovlivňovat hladinu prolaktinu.

Kdysi se předpokládalo, že účinnost antipsychotik dokazuje zvýšená hladina prolaktinu. Na základě tohoto faktu byla provedena malá studie, do které byli začleněni zdraví muži, jimž byla podávána léčiva – chlorpromazin, flufenazin a haloperidol. Již po 2 h od podání léčiv se všem mužům zvýšila hladina prolaktinu (Gruen et al. 1978).

V současné době jsou k dispozici takzvaná atypická antipsychotika – antipsychotika druhé generace. Jelikož jsou tato léčiva selektivnější, je u nich menší riziko výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků a hyperprolaktinémie. Většina antipsychotik, která se řadí do této skupiny, jsou zároveň antagonisty serotoninových receptorů. O serotoninu je známo, že se chová jako prolaktin stimulující faktor. V souvislosti s tím se předpokládá, že tato antipsychotika mají na uvedeném základě prolaktin neovlivňující vlastnosti (Meltzer a Massey 2011).

V souvislosti s uvedenými fakty lze uvést, o aripiprazolu a klozapinu můžeme tvrdit, že jsou léčivy obzvláště málo ovlivňující prolaktin. U pacientů, kterým se projevila hyperprolaktinémie, se léčiva začala substituovat aripiprazolem, což vedlo ke sníženým hladinám prolaktinu. Takovéto výsledky byly získané i pro klozapin (Byerly et al. 2009; Lee et al. 2013). V návaznosti na tento fakt byla provedena randomizovaná studie, do které bylo zahrnuto 140 mužů, kteří trpí schizofrenií nebo jinou psychózou. U těchto mužů byla sledována hladina prolaktinu, přičemž na začátku studie dosahovala hladin 29 ng/ml. Mužům byl podáván aripiprazol, a to po dobu dvou týdnů. Po těchto dvou týdnech léčby byla opět změřena hladina prolaktinu a zjistilo se, že klesla k 9 ng/ml. Naopak, u mužů, kterým byl podáván risperidon, se hladina prolaktinu zvýšila na 55 ng/ml (Robinson et al. 2015).

Srovnávací studie zaměřené na antipsychotika a jejich vliv na hladinu prolaktinu ukázaly, že risperidon hladinu hormonu zvyšuje nejvíce v porovnání s ostatními léčivy, která byla do hodnocení zahrnuta. Tato léčiva byla aripiprazol, klozapin, olanzapin, kvetiapin a ziprasidon. Bylo také vyhodnoceno, že ziprasidon sice zvyšuje hladinu prolaktinu méně než risperidon, ale zároveň více než kvetiapin (Komossa et al. 2009). Olanzapin zvyšuje hladiny hormonu více než aripiprazol, klozapin a kvetiapin a kvetiapin méně než

ziprasidon, paliperidon a risperidon (Asmal et al. 2013). Tyto studie jsou sice velice užitečné, ale je nutné podotknout, že do nich byli zahrnuti muži i ženy. Antipsychotikům první generace nebyla v tomto ohledu věnována taková pozornost, avšak pro některá z nich existují studie u mužů se schizofrenií. U těchto několika léčiv bylo zjištěno, že zvyšují hladinu prolaktinu, některá ovšem pouze přechodně. Mezi tato léčiva patří flupenthixol, flufenazin či sulpirid (dnes je považován za atypické antipsychotikum) (Breier et al. 1999).

Pro ověření bylo provedeno i několik studií se zdravými muži. I u těchto mužů byla sledovaná hladina prolaktinu po podání antipsychotik. Zvýšená hladina tohoto hormonu byla po užívání chlorprothixenu, haloperidolu, melperonu, sulpiridu, tiapridu, ziprasidonu a zotepinu. Naopak v případě podávání aripiprazolu zdravým mužům se hladina prolaktinu nezměnila (Veselinović et al. 2011).

10.2 Antipsychotika a HPG osa

Potlačení funkce HPG osy u mužů je dost často přisuzováno vysoké hladině prolaktinu. Studie, do kterých byli zahrnuti muži užívající antipsychotika, ukázaly, že tito muži mají nízké hladiny testosteronu. Na podkladě tohoto faktu se předpokládalo, že je to způsobeno vysokou hladinou prolaktinu. Byla provedena studie s 53 muži se schizofrenií, kterým byly podávány amisulprid, chlorpromazin, flupenthixol, flufenazin, haloperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, sulpirid nebo ziprasidon. Hyperprolaktinémie se vyskytovala u 19 % těchto mužů a 28 % z nich mělo nízké hladiny testosteronu. Avšak studie neuvádí hodnoty zjištěné u jednotlivých léčiv (Howes et al. 2007).

Antipsychotika se mimo jiné liší i v účincích na hladiny androgenů a gonadotropinů. Dosud neléčeným 90 mužům se schizofrenií se začal podávat risperidon nebo olanzapin. Po třech týdnech léčby risperidonem byla vyšší jak hladina prolaktinu, tak hladina inhibinu B, což je peptid, který je tvořen v Sertoliho buňkách a jeho sekrece se posuzuje při vyšetřování neplodnosti. Zároveň pacienti užívající risperidon měli nižší hladiny testosteronu než ti, kteří užívali olanzapin. Po osmi týdnech léčby zůstala u pacientů s risperidonem hladina prolaktinu stále vysoká (Konarzewska et al. 2009).

Několik studií se zabývalo vlivem antipsychotik u zdravých mužů. V jedné studii se sedmi zdravými dobrovolníky byl podáván sulpirid po dobu 12 dnů. Tito muži měli sice vysokou hladinu prolaktinu, ale vzrostla u nich i hladina testosteronu. U 6 mužů, kteří tvořili kontrolní skupinu, bylo zjištěno, že u nich k žádným změnám v hladinách hormonů nedošlo. Autoři této studie tedy vyhodnotili, že vysoká hladina prolaktinu způsobila indukovanou sekreci testosteronu (Bernini et al. 1983).

10.3 Antipsychotika a ejakulační dysfunkce

Sexuální dysfunkce, které zahrnují právě ejakulační dysfunkci či erektilní dysfunkci, jsou při používání antipsychotik častými vedlejšími účinky. Odhaduje se, že zhruba polovina mužů, kteří tato léčiva užívají, trpí jednou z výše zmíněných poruch. Samozřejmě, že ejakulační dysfunkce mohou být způsobené samotným onemocněním, ale zvýšená prevalence těchto dysfunkcí ukazuje spíše na vliv léčby. Jednotlivá léčiva ale sexuální funkce neovlivňují stejně, některá indukují nežádoucí účinky více, některá méně. Sexuální dysfunkce jako nežádoucí účinek převládá u risperidonu, a to zhruba u 70 % pacientů. Méně často se projevuje po užívání haloperidolu a olanzapinu (Baggaley 2008).

Byla provedena i studie, která zahrnovala jako kontrolní skupinu zdravé neléčené muže. Skupinu případů tvořili muži, kterým byl podáván risperidon, kvetiapin a olanzapin. Ejakulační dysfunkce byla hlášena v případě risperidonu u 32 % mužů, též 32 % mužů nahlásilo tento nežádoucí účinek u kvetiapinu a mužů, kteří užívali olanzapin, trpělo ejakulační dysfunkcí 27 %. Naopak ve skupině kontrol, která zahrnovala zdravé neléčené dobrovolníky, se projevila ejakulační dysfunkce u 21 % mužů (Nagaraj et al. 2009).

Jak je známo, sexuální dysfunkce se projevují různými poruchami. Ale špatný vliv na kvalitu spermatu je z největší části přisuzován ejakulační latenci. Randomizovaná studie, která se zabývala pacienty se schizofrenií, sledovala 104 mužů, kterým byl podáván opět risperidon nebo olanzapin. U mužů, kteří užívali risperidon, se projevila zpožděná ejakulace, a to u 12 % z nich, přičemž muži pobírající olanzapin tímto problémem trpěli jen ve 3 %.

Řešením sexuálních dysfunkcí je substituce léčiva. Z výše zmíněných dat vyplývá, že za nejvhodnější alternativu může být pokládán olanzapin, což doložila studie, která

sledovala muže, kterým se změnila farmakoterapie – z risperidonu byli převedeni na olanzapin. Z výsledků vyplynulo, že sexuální nežádoucí účinky se s užíváním olanzapinu snížily (Schmidt et al. 2012).

10.4 Antipsychotika a kvalita spermatu

Kvalitou spermatu po užívání antipsychotik se zabýval jen velmi malý počet studií. Jedna z nich se soustředila na 32 mužů s psychózou, kteří se léčili alespoň šest měsíců. Léčiva, která jim byla podávána, byla flufenazin, haloperidol nebo kombinace léčiv této skupiny. Sperma se hodnotilo během léčby a po uplynutí vymývací periody. Hladina prolaktinu po ukončení léčby klesla. Naopak hladina testosteronu vzrostla a též se zvýšil objem spermatu a koncentrace spermií v něm. U mužů, kterým byl podáván sertindol, byl zjištěn malý objem spermatu v porovnání s muži, kteří užívali risperidon, haloperidol nebo placebo (Lewis et al. 2005).

11. Vliv imunosupresiv na mužskou plodnost

Imunosupresiva jsou látky, které tlumí imunitní systém. Potlačit jeho funkci je potřeba po transplantaci, ale také pokud člověk trpí autoimunitním onemocněním nebo chronickými zánětlivými stavy. V těchto případech se imunosupresivní léčiva podávají dlouhodobě. I v tomto případě je důležité zmínit, že samotný systémový zánět ovlivňuje mužský reprodukční trakt.

11.1 Azathioprin

Azathioprin tlumí imunitní systém tak, že potlačuje tvorbu bílých krvinek nebo naopak indukuje jejich apoptózu.

Tato látka je v organismu metabolizována enzymem thiopurin-S-methyltransferasou (TPMT) na 6-merkaptopurin, což je aktivní forma léčiva. U některých pacientů dochází k mutaci genu TPMT. Díky těmto mutacím máme různé varianty tohoto enzymu, které jsou zodpovědné za zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Malá studie u 23 mužů se zánětlivým onemocněním střev, kterým byl podáván azathioprin v kombinaci s prednisonem, mesalazinem nebo sulfasalazinem po dobu pěti let, ukázala že azathioprin nemá velký vliv na mužskou plodnost (Dejaco et al. 2001).

V další studii byli muži rozdělení do tří skupin: první skupina mužů užívala 6-merkaptopurin do tří měsíců od početí, druhá skupina užívání léku přerušila nejméně tři měsíce před početím a poslední skupina lék vůbec neužívala. Následně bylo zjištěno, že v případě těhotenství, která byla započata s muži užívajícími 6-merkaptopurin, docházelo k častějším potratům a vrozeným abnormalitám (Rajapakse et al. 2000).

11.2 Methotrexát

Methotrexát je inhibítozem enzymu dihydrofolátreduktázy, který je důležitý v syntéze DNA. Toto léčivo má cytotoxické, teratogenní a mutagenní účinky. Cytotoxicita může

být riziková pro spermatogenezi, kdy po překročení hematotestikulární bariéry může způsobit oligospermii. V případě užívání léčiva muži nelze vyloučit ani teratogenitu. Látka se může dostat do spermatu a být „přenesena“ při pohlavním styku.

Studie, do které byli zahrnuti pouze dva pacienti trpící psoriázou, uvedla, že po intravenózním podání methotrexátu se těmto mužům snížil celkový počet spermií o 63 % (Van Scott a Reinertson 1959).

Další studie s deseti muži, kteří jednak užívali methotrexát a zároveň jim byly lokálně podávány kortikoidy, nezjistila žádný vliv na kvalitu spermatu (Grunnet et al. 1977).

Studie zahrnující tři muže léčené vysokými dávkami methotrexátu a sedm mužů, kterým byl podáván nejen methotrexát, ale také vinkristin, zjistila u mužů oligospermii, a to během léčby nebo ihned po léčbě (Shamberger et al. 1981). Během terapie byly zjištěné vysoké hladiny lutropinu a folitropinu. Při pozdějším hodnocení hladiny byly v normě, vzhledem k tomu lze předpokládat, že methotrexát má pouze přechodné účinky na kvalitu spermatu.

12. Sulfasalazin a mužská plodnost

Sulfasalazin je léčivo, které má protizánětlivý účinek. V organismu je metabolizován střevními mikroorganismy na mesalazin, který má léčebný efekt. Zároveň při jeho metabolismu vzniká jako vedlejší produkt sulfapyridin, který může být zodpovědný za nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že se sulfasalazin z trávicího traktu špatně vstřebává, používá se pro lokální střevní účinek, tedy k léčbě střevních zánětlivých onemocnění, jako jsou Crohnova choroba či ulcerózní kolitida.

Ačkoliv bylo zjištěno, že sulfasalazin snižuje kvalitu spermatu a ovlivňuje morfologii spermií u více než 80 % mužů, mechanismus tohoto nežádoucího účinku nebyl objasněn (Niederberger 2002). Studiím, které by popsaly přesný mechanismus účinku, brání zánětlivé onemocnění, jelikož tento proces má sám o sobě vliv na mužskou plodnost. Může se tak stát, že zánět v organismu maskuje toxicitu léčiva.

První zprávou o možném negativním dopadu na mužskou plodnost po užívání sulfasalazinu byl případ čtyř párů, které se snažily o početí a jejichž mužská část se léčila sulfasalazinem pro ulcerózní kolitidu. Když muži léčbu ukončili, jejich kvalita spermatu se zlepšila a jejich partnerky otěhotněly. Dva muži poté pokračovali s léčbou a kvalita spermatu se opět zhoršila (Levi et al. 1979).

Další studie s 64 muži se zánětlivým onemocněním střev zahrnovala skupinu 9 mužů, kteří se neléčili, druhou skupinu s 39 muži, kterým byl podáván sulfasalazin, a poslední skupinu 16 mužů, kteří sulfasalazin přestali užívat alespoň 3 měsíce před studií. Skupiny mužů, kteří sulfasalazin vůbec neužívali nebo neužívali při studii, měli stejné výsledky kvality spermatu. Skupina léčených mužů měla nízkou koncentraci spermií a jejich nižší pohyblivost (O'Moráin et al. 1984).

Z další klinické studie je jasné, že sulfasalazin neovlivňuje HPG osu. Studie hodnotila nově diagnostikované, ale zatím neléčené muže, muže léčené a muže, kteří s léčbou skončili. Hladiny testosteronu, lutropinu, folitropinu a prolaktinu se mezi skupinami nelišily, avšak koncentrace spermií byla nižší u mužů léčených (Toovey et al. 1981).

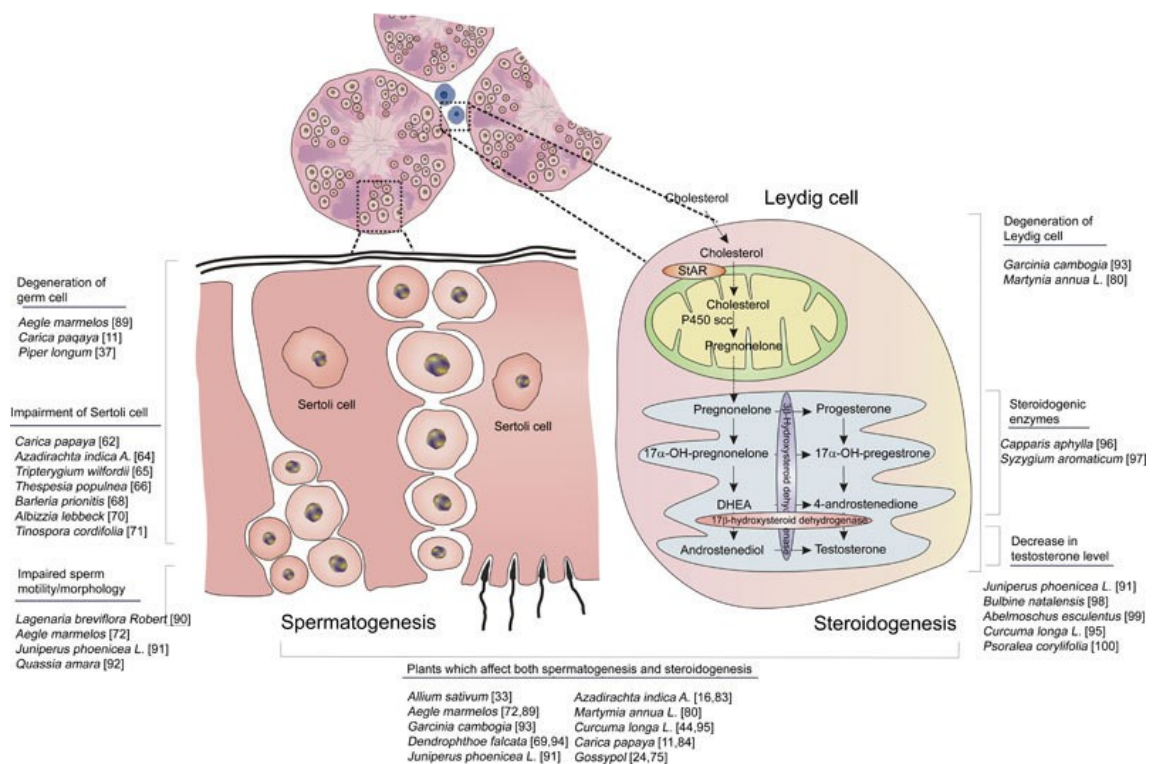
Jak již bylo zmíněno, za nežádoucí účinky sulfasalazinu může jeho metabolit sulfapyridin. Tento fakt byl zjištěn v několika studiích, které se začaly provádět po

potvrzení toxicity sulfasalazinu. Pokud bylo léčivo vysazeno a nahrazeno mesalazinem, tak byla vzápětí u řady pacientů prokázána lepší kvalita spermatu. V jedné z těchto studií byla hodnocena kvalita spermatu u 16 mužů. Jejich vzorky byly oligospermické, astenospermické a teratospermické. Osm z nich bylo převedeno na léčbu mesalazinem a poté došlo ke zlepšení kvality jejich spermatu (Riley et al. 1987). Další studie s muži, kterým byla změněna farmakoterapie ze sulfasalazinu na mesalazin, zjistila zlepšení v koncentraci spermií a jejich pohyblivosti (Kjaergaard et al. 1989). V další studii zahrnující 27 pacientů, kteří užívali sulfasalazin, 9 mužů s léčbou přestalo úplně a zbylí muži začali užívat mesalazin. Po třech měsících byly mužům odebrány vzorky a zjistilo se, že koncentrace spermií se výrazně zlepšila v obou skupinách. Taktéž se zlepšila i jejich pohyblivost (Di Paolo et al. 2001).

13. Vliv přírodních látek na mužskou plodnost

V této kapitole jsou zahrnuty léčivé rostliny, které se tradičně používají k léčbě různých onemocnění a je u nich známý potenciální vliv na mužský reprodukční systém. Některé z následujících rostlin mají schopnost regulovat mužskou plodnost, tudíž o nich lze mluvit jako o potenciální mužské antikoncepci.

Obr. 3 Cílová místa toxicity rostlin ve varlatech



Zdroj: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739374/>

13.1 Kolchicin

Kolchicin je alkaloid, který je získáván z rostliny ocún jesenní. V organismu se chová jako mitotický jed, který inhibuje tvorbu dělicího vřeténka. Kolchicin se používá primárně k léčbě akutních záchvatů dny.

Studie s pacienty, kteří užívali kolchicin pět let, neprokázala, že by muži byli neplodní. Nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční funkce (Yu a Gutman 1961). Naopak novější studie s 62 muži, kteří léčivo užívali, prokázala, že 39 % z nich mělo nízký počet spermií ve spermatu (Sarica et al. 1995). Další studie, která zahrnovala muže, kterým byl kolchicin podáván, zjistila, že u vzorku spermatu byla pohyblivost spermií nižší a 33 % z nich mělo teratospermii (Auger et al. 2016).

13.2 Bavlník bylinný (*Gossypium herbaceum*)

Bavlník bylinný obsahuje látku gosypol. Tato látka je polyfenolickou sloučeninou, která se nachází v kořenech, stoncích a semenech rostliny. V dnešní době je součástí etnomedicíny.

Studie zjistila, že gosypol působí na varlata přímo a způsobuje azoospermii. Zároveň snižuje hladinu testosteronu a lutropinu, a to tak, že působí na HPG osu, čímž snižuje aktivitu pohlavních žláz (Hadley et al. 1981).

Zatímco několik studií tvrdí, že účinek gosypolu je reverzibilní, badatelé WHO tvrdí, že účinek je nevratný (D´cruz et al. 2010).

13.3 Trojkřídlec (*Tripterygium wilfordii*)

Látky, které jsou obsažené v této rostlině, mají antifertilní účinek. Výtažky z rostlin jsou cytotoxické a antileukemické. Jsou používány v tradiční čínské medicíně. Účinnými látkami jsou diterpeny triptolid a triptolid. V semenotubulárním epitelu způsobují změny a zároveň snižují hladinu testosteronu (D´cruz et al. 2010).

13.4 Konopí seté (*Cannabis sativa*)

Konopí je v dnešní době nejpoužívanější rekreační drogou. Obsahuje kanabinoidy, z nichž hlavní psychoaktivní látkou je tetrahydrokanabinol (THC). Mimo jiné působí sedativně, myorelaxačně a navíc má konopí i analgetický účinek.

V organismu je tzv. endokanabinoidní systém. Tento systém zahrnuje kanabinoidní receptory CB1 a CB2. Na tyto receptory reagují látky, které si organismus tvoří sám, což jsou endokanabinoidy, ale i látky takové, které se do těla dostanou právě konzumací konopí, což jsou exogenní kanabinoidy. Receptory CB1 jsou exprimovány od stadia zárodečných buněk (spermatogonie) až po zralé spermie.

O kouření konopí se ví, že u mužů snižuje hladinu lutropinu, čímž se snižuje hladina testosteronu, a ovlivňuje sekreci folitropinu. Tento kombinovaný účinek snižuje proliferaci zárodečných buněk, neboť k udržení spermatogeneze je potřeba vysoká hladina testosteronu. Kromě toho jsou receptory CB2 exprimovány Sertoliho buňkami, které zodpovídají za ochranu a výživu zárodečných buněk. Prostřednictvím receptoru CB2 v Sertoliho buňkách jsou kanabinoidy schopny navodit apoptózu (Maccarrone et al. 2002). Kanabinoidy tedy mohou ovlivňovat plodnost na hypotalamo-hypofyzární úrovni, ale i přímo účinkem na testes.

13.5 Česnek kuchyňský (*Allium sativum*)

Česnek kuchyňský má antiseptické a hypolipidemické účinky. Obsahuje látku alliin, z něhož byly zjištěny spermicidní účinky. Účinnost byla zkoušena na lidském ejakulátu a zjistilo se, že extrakt je schopný spermie ihned imobilizovat. Dále bylo pozorováno, že extrakt ovlivnil hladiny testosteronu (Hammami et al. 2008).

13.6 Papája obecná (*Carica papaya*)

Papája má plody, které jsou jednak chutným ovocem, ale navíc obsahují enzym papain. Tento enzym je využíván v substituční terapii pankreatických proteas.

K ovlivnění mužské plodnosti byl použitý extrakt ze semene papáji. Tento extrakt byl jednak schopný snížit koncentraci spermií, ale také ovlivnil jejich morfologii. Způsobuje poškození membrány spermií, dále je zodpovědný za jejich stočený ocas a také za to, že se spermiím odděluje hlavička. Dále bylo zjištěno, že extrakt ze semene papáji poškozuje Sertoliho buňky tím, že v buňkách je schopný indukovat tvorbu vakuol. Dále spermatogenezi ovlivňuje snižováním cytoplazmatického objemu (Petersen et al. 2006).

13.7 Sotorek obecný (*Abrus precatorius*)

V semenech této rostliny jsou látky abricin a abridin, z nichž druhý jmenovaný má schopnost ovlivňovat mužskou plodnost. Methanolový extrakt semene byl aplikován na spermie po dobu 45 dnů. Toto podávání inhibovalo pohyblivost mužských spermií. Nejvyšší koncentrace extraktu, která byla testována, způsobila okamžitou zástavu pohyblivosti spermií. Dále tato koncentrace poškodila integritu plazmatické membrány (Siddiqui et al. 1978).

13.8 Kotvičnick zeminí (*Tribulus terrestris*)

Kotvičnick se již dlouho používá pro svůj pozitivní účinek na sexuální funkce. Je považován za přírodní afrodiziakum. Důkazem je randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, ve které 180 mužů s erektilní dysfunkcí bylo rozděleno do dvou skupin. První skupině byl podáván perorálně kotvičnick v tabletách a druhá skupina dostávala placebo po dobu 12 týdnů. Tři měsíce po ukončení aplikace muži vyplnili dotazník IIEF. Výsledky dotazníku ukázaly, že mezi skupinami jsou významné rozdíly. Lze proto předpokládat, že kotvičnick zlepšuje sexuální funkce. Dále byl extrakt kotvičnicku přidáván do mužského spermatu *in vitro*. Po inkubaci bylo zjištěno, že motilita spermií se

významně zlepšila společně s jejich rychlostí a zvýšil se i počet spermií (Wenyi et al. 2017).

13.9 Rudodřev koka (*Erythroxylon coca*)

Tato rostlina obsahuje tropanový alkaloid kokain. Z rostliny jej lze izolovat nebo lze žvýkat kokové listy. V listech ale není takové množství alkaloidu, aby došlo k intoxikaci. Ač patří mezi drogy, které jsou často zneužívané, používá se i jako léčivo – patří do skupiny lokálních anestetik.

Dopad kokainu na mužskou plodnost byl hodnocen na základě rozhovorů s muži, kteří byli vyhodnoceni jako neplodní. Muži, kteří měli počet spermií v ejakulátu nižší než 20 milionů/ml, užívali v posledních dvou letech kokain. Dále muži, kteří užívali kokain po dobu pěti let a více, měli malou motilitu spermií. Užívání kokainu je spojováno s hyperprolaktinemií, tudíž takto dochází k nízkým hladinám testosteronu a prostřednictvím nízké hladiny hormonu je inhibována spermatogeneze. Nicméně specifické účinky kokainu na mužskou plodnost byly odvozeny ze studií na zvířatech, z nichž vyplynulo, že se mohou projevit negativní účinky na spermatogenezi a snížený průtok krve varlaty potkanů (Bracken et al, 1990).

13.10 Tabák (*Nicotiana*)

Tabák ve svých listech obsahuje nikotin, což je pyridinový alkaloid. Tento alkaloid řada lidí užívá ve formě cigaret.

Kouření je spojováno s negativním dopadem na spermiogram. V mnoha studiích s kuřáky byly vypořádány změny v koncentraci spermií, jejich morfologii a pohyblivosti. Existují údaje o tom, že nikotin zvyšuje hladiny gonadotropinů, tedy folitropinu a lutropinu, a naopak snižuje hladinu testosteronu tím způsobem, že zvyšuje jeho metabolismus a současně snižuje sekreci Leydigových a Sertolihových buněk. Dalším možným mechanismem, který vede k nežádoucím účinkům na reprodukční systém, je oxidační stres (Asare-Anane et al. 2016)

Z meta-analýzy z pěti samostatných studií, které dohromady tvořilo 2 500 mužů, vyplynulo, že muži-kuřáci mají významně sníženou koncentraci spermií než muži, kteří nikdy nekouřili (Ramlau-Hansen et al. 2007).

14. Diskuze

Tato diplomová práce rešeršního charakteru se zaměřila na shrnutí současných poznatků málo diskutovaných nežádoucích účinků léčiv. Na základě literárních zdrojů, které byly analyzovány, se zdá, že tomuto tématu není věnována dostatečná pozornost. Například za posledních 5 let bylo nalezeno 7 relevantních klinických studií v této oblasti. Příčinou může být, kromě jiných, i to, že negativní ovlivnění mužských reprodukčních funkcí není akutním a ani na první pohled závažně obtěžujícím nežádoucím účinkem. Tato skutečnost nežádoucí účinky týkající se reprodukčních funkcí u mužů řadí k těm zdánlivě málo obtěžujícím. Navíc, pokud by se přesto odborní pracovníci nebo i poučení pacienti pokusili získat relevantní informace, tak lze na základě shrnutí problematiky konstatovat, že v mnoha případech v odborné literatuře neexistuje dostatečné množství klinických, řádně kontrolovaných studií s adekvátním počtem pacientů, které by tuto problematiku dostatečně osvětlily. Jedná se mnohdy o studie s relativně malým počtem pacientů a s designem, který není plně v souladu se standardními požadavky, kladenými na uspořádání klinických studií. Analyzované klinické studie často zahrnují počet pacientů v experimentálních skupinách v rozsahu desítek jedinců. Řádně zaslepené a randomizované studie jsou mezi publikovanými klinickými studii v menšině. Z tohoto, ale i jiných důvodů pak může mezi některými podobnými studii vzniknout i rozpor mezi jejich výsledky. Na základě prostudování dostupných literárních údajů lze konstatovat, že je nutné v řadě skupin léčiv s pravděpodobnými či prokázanými nežádoucími účinky na mužskou fertilitu provést další, kvalitnější a rozsáhlejší klinické, a případně i preklinické studie a rozšířit tak dosud známé poznatky v dané oblasti medicíny. V souvislosti s nedostatky v uspořádání studií je třeba zmínit i skutečnost patrnou ze závěrů některých klinických studií, že je někdy obtížné oddělit nepříznivý vliv na plodnost daný samotnými léčivy a vliv onemocnění, kvůli kterému jsou léčiva podávána. Řada onemocnění totiž může sama vykazovat nepříznivý vliv na mužskou fertilitu.

Dalším faktorem, který komplikuje posouzení vlivu klinicky používaných léčiv na mužskou plodnost, je komplexnost fertálních funkcí. Léčiva mohou vykazovat pretestikulární účinky působením na hormonální osu hypotalamus-hypofýza-gonády a/nebo hladinu prolaktinu, mohou mít testikulární účinky, což znamená, že působí na tvorbu spermií, nebo mohou působit posttestikulárně a negativně ovlivnit ejakulační

funkci a funkci spermií. U některých léčiv, jako jsou např. β -blokátory či opioidní analgetika, můžeme najít i několik z těchto mechanismů, u jiných (např. u sulfasalazinu) je jejich nežádoucí účinek zacílen jen na jednu z těchto úrovní.

V poměrně široké skupině léčiv používaných při léčbě kardiovaskulárních chorob lze nalézt léčiva, která jsou z hlediska vlivu na mužskou plodnost bezpečná, ale i léčiva s prokazatelnými nežádoucími účinky. K bezpečným léčivům patří β -adrenergní agonisté pro léčbu astmatu, CHOPN, srdečního selhání či bradykardie. β -blokátory naproti tomu působí na mužské reprodukční funkce nepříznivě hned na několika úrovních, neboť ovlivňují hladinu testosteronu, kvalitu spermatu i hladké svalstvo reprodukčního ústrojí. U této skupiny léčiv je sexuální dysfunkce poměrně častým nežádoucím účinkem (Fogari et al. 2002). α -adrenergní antagonisté, a z nich především léčiva s největší specifitou k α_{1A} -receptorům, způsobují oligospermii a aspermii. Blokátory kalciových kanálů patří k léčivům, která by sice díky vlivu na hladiny prolaktinu potenciálně mohla ovlivňovat reprodukci, avšak kvůli rozporným výsledkům a nedostatku dat nejsou nežádoucí účinky prokazatelně dokumentovány. Podobná situace je i u ACE inhibitorů, u kterých se i přes určitý vliv na změny hormonálních hladin nežádoucí efekty neprokázaly jasně. Ani ve skupině diuretik nemáme dostatek informací. Přestože spironolakton vyvolává u mužů gynekomastii, což svědčí o hormonálním účinku, tak nejsou přesvědčivé důkazy o vlivu na plodnost u mužů.

V další analyzované skupině, kterými byla antimikrobiální léčiva a antivirotika, je jako potenciálně hormonálně působící látka znám ketokonazol. Toto imidazolové antimykotikum způsobuje přechodné snížení hladin testosteronu, avšak význam tohoto účinku pro plodnost není jasný. Mezi antivirotiky je z hlediska mužské fertility bezpečným léčivem acyklovir. Poměrně rizikovým se jeví ribavirin, neboť jeho hladiny ve spermatu jsou poměrně vysoké. Následkem může být riziko teratogenního účinku na vyvíjející se plod při nechráněném styku. Peginterferon pro léčbu virových infekcí může snižovat hladinu testosteronu.

Při posuzování vlivu analgetik na mužskou plodnost je třeba brát v úvahu trend týkající se opioidů, který vede k jejich zvýšenému používání při tlumení bolesti. Přestože jde z hlediska léčby bolesti o oprávněnou tendenci, tak je třeba si uvědomovat, že jejich podávání významně ovlivňuje mužské fertilitní funkce. U této skupiny existuje dobře prokázaný účinek – opioidy indukovaný androgenový deficit (Elliott et al. 2011), který

se projevuje zvýšenou hladinou prolaktinu a poklesem hladin testosteronu. Navozený hypogonadismus vede ke snížení libida a erektilní dysfunkci. Dalšími účinky pozorovanými během podávání opioidů jsou opožděná ejakulace a negativní vliv na počet a pohyblivost spermií. Naproti tomu, u nesteroidních analgetik je, dle dosavadních poznatků, vliv na mužskou fertilitu zřejmě nevýznamný. Výjimku tvoří pouze paracetamol, který při vyšších koncentracích v moči snižuje motilitu spermií (Smarr et. 2017).

Negativní účinek antidepresiv na sexuální funkce je poměrně známá skutečnost. Avšak z pohledu účinků na mužské sexuální funkce jsou zvláště zajímavou skupinou, protože některé jejich inhibiční účinky mohou být terapeuticky využitelné. Antidepresiva ovlivňují svým působením na dopaminergní systém v mozku osu HPG, což se projevuje hyperprolaktinemií a sníženými hladinami testosteronu, což bylo potvrzeno nejen u lidí, ale i u experimentálních zvířat (El Mazoudy et al. 2015). Na nepříznivém ovlivnění se mohou podílet i jejich serotoninergní účinky. Výjimkou je sertralin, u kterého účinky na hladinu prolaktinu nebyly pozorovány (Trenque et al. 2011). Jako skupinový účinek SSRI byl identifikován zpožděný orgasmus a retrográdní ejakulace, ale i nižší kvalita spermatu a vyšší fragmentace DNA. Pro další skupiny antidepresiv existuje poměrně málo údajů, z kterých by vyplývalo, že jejich účinky na reprodukční funkce u mužů mají negativní vliv. Například představitel skupiny agonistů melatoninových receptorů agomelatin způsobil výrazně méně nežádoucích účinků v této oblasti než escitalopram (Montejo et al. 2015a). Dle dostupných informací mají nejmenší vliv na reprodukční funkce u mužů pravděpodobně antidepresiva ze skupiny IMAO.

Poměrně závažný vliv na reprodukční funkce mohou mít antipsychotika, protože z povahy jejich hlavního účinku mají antidopaminergní efekt, který, mimo jiné, zasahuje i produkci prolaktinu. V minulosti bylo dokonce zvýšení hladiny prolaktinu považováno za indikátor jejich účinku. Zvýšení hladiny prolaktinu se týká především antipsychotik první generace, atypická antipsychotika ovlivňují hladiny prolaktinu v mnohem nižší míře. Častými nežádoucími účinky antipsychotik jsou ejakulační a erekční dysfunkce. Uvádí se, že tyto poruchy se mohou vyskytovat až u poloviny léčených mužů, nejvyšší míra těchto nežádoucích účinků až na úrovni 70 % byla zjištěna u risperidonu. Za nejvhodnější alternativu k risperidonu bez těchto nežádoucích účinků je pokládán olanzapin.

Zajímavým případem je léčivo sulfasalazin, které se používá při léčbě závažných zánětlivých onemocnění tlustého střeva. V několika studiích bylo prokázáno snížení kvality spermatu a ovlivnění morfologie spermií při léčbě touto látkou (Niederberger 2002). Avšak podrobnější studie ukázaly, že tyto nežádoucí účinky jsou pravděpodobně způsobeny složkou, která se uvolňuje ve střevech – suflapyridinem. Při převedení pacientů na alternativní léčbu založenou na mesalazinu, který tuto složku neobsahuje, dochází k významnému potlačení účinků na spermie.

V případě rostlinných preparátů používaných v lidské medicíně je situace ohledně důkazů o ovlivnění či neovlivnění mužské plodnosti ještě složitější. U řady těchto preparátů existují údaje o vlivu na spermie *in vitro*. Určité klinické údaje existují u kolchicinu, jsou však poněkud rozporné. Poměrně známý je efekt gosypolu z bavlníku, který snižuje počet spermií. Podávání této látky bylo testováno jako kontracepce u mužů, avšak klinické studie ukázaly, že vyvolaná azoospermie je u řady mužů dlouhodobá, možná i ireverzibilní (Coutinho et al. 2000). Za pozornost určitě stojí údaje o možném ovlivnění plodnosti mužů kanabinoidy a nikotinem. Negativní ovlivnění funkce spermií účinkem látek, které obsahují česnek, papáju či sotorek, je dokázáno pouze *in vitro*. Na druhou stranu, některé rostlinné přípravky mohou mít příznivé účinky na sexuální funkci. Příkladem může být rostlina křídlatec, v jehož případě klinické studie u pacientů s erektilní dysfunkcí ukazují příznivý efekt (GamalEl Din et al. 2019; Kamenov et al. 2017).

Přestože některá léčiva mají negativní dopad na reprodukční systém mužů, lékaři se málo zabývají pacientovými plány s rodičovstvím a léky jsou jim předepisovány bez předchozí konzultace o jejich případném rozhodnutí pro rodičovství. Pacienti by měli být o možných nežádoucích účincích léčiv řádně informováni, neboť negativní vliv na fertilitní funkci se může týkat i poměrně často používaných, či dokonce nadměrně používaných léčiv, u kterých je vyzdvihována jejich bezpečnost. Dokumentací takové skutečnosti může být např. možný vliv paracetamolu na plodnost. Informace o možných nežádoucích účincích na fertilitu by měli tedy obdržet samozřejmě hlavně ti muži, u kterých to v daném okamžiku má největší význam, což jsou pacienti, kteří se pokoušejí stát se rodičem.

15. Závěry

Hlavní cíl této diplomové práce, kterým bylo vyhledat dostupnou odbornou literaturu a následně vypracovat odborný přehled v současnosti známých údajů o vlivu vybraných skupin léčiv na mužskou plodnost, byl splněn. Práce byla zaměřena na taková léčiva, která jsou v dnešní době riziková kvůli častému používání a zároveň zde existují odborné poznatky o jejich vlivu na sexuální funkce a plodnost mužů.

Léčiva používaná k léčbě kardiovaskulárních onemocnění mají vliv na plodnost mužů. Zatímco agonisté β receptorů nemají žádný nepříznivý vliv na reprodukční funkce, tak β -blokátory naproti tomu působí na mužské reprodukční funkce nepříznivě. α -adrenergní antagonisté s vysokou specifitou pro α_{1A} -receptory způsobují oligospermii a aspermii. U blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů a u diuretik existují rozporné či nedostatečné údaje.

Mezi antimikrobiálními léčivy lze za poměrně bezpečná považovat antibiotika, některá azolová antimykotika, jako je ketokonazol, snižují hladinu testosteronu, ale dopad na fertilitu je nejasný. U antivirotik není dokumentace účinků na mužskou plodnost většinou dostupná.

Při terapii bolesti jsou pro muže bezpečná nesteroidní antiflogistika, která nemají významné nežádoucí účinky. Paracetamol ovšem může snižovat motilitu spermií. Naproti tomu, opioidní analgetika negativně ovlivňují funkce mužského reprodukčního systému významně, neboť vyvolávají opoidy indukovaný androgenový deficit se snížením libida a erektilní dysfunkcí. Objevuje se i opožděná ejakulace a negativní vliv na počet a pohyblivost spermií.

O antidepresivech je známo, že způsobují sexuální dysfunkce. Nejzávažnější je tento nežádoucí účinek u skupiny SSRI (kromě sertralinu), zatímco NaSSA a NDRI vliv na mužskou plodnost nemají a mohou tak tvořit alternativu ke skupině SSRI v případě pacientů se sexuální dysfunkcí. SSRI vyvolávají opožděný orgasmus a retrográdní ejakulaci, byla zjištěna i nižší kvalita spermatu a poškození DNA. Vliv SSRI na ejakulaci může být využit při terapii předčasné ejakulace.

Ve skupině antipsychotik první generace jsou častým nežádoucím účinkem poruchy ejakulace a erekce. V provedených klinických studiích je patrné, že léčivem, které způsobuje sexuální dysfunkce s nejvyšší frekvencí, je risperidon. Atypická antipsychotika tak negativní vliv na reprodukční funkce u mužů nemají.

Azathioprinu a methotrexátu se přisuzovaly nežádoucí účinky a na podkladě toho bylo provedeno několik studií, které ale negativní vliv na mužskou plodnost nepotvrdily u azathioprinu, a v případě methotrexátu výsledky studií nebyly konzistentní.

Klinické studie se sulfasalazinem naznačují, že poškození plodnosti po jeho užívání je reverzibilní. Alternativní léčivo mesalazin negativní vliv na sperma nemá, bylo by ale přínosné provést doplňující studie.

Ze skupiny přírodních látek je velká pozornost věnována bavlníku a trojkřídlu. Jejich efekt na reprodukční funkce má ovšem opačný směr. Zatímco obsahová látka gosypol má negativní účinky, neboť vyvolává přechodnou či dlouhotrvající azospermii, v případě preparátů z křídlatce byl v klinických studiích prokázán příznivý efekt u pacientů s erektilní dysfunkcí. Potenciální vliv na plodnost mužů mohou mít též kanabinoidy či nikotin.

Lze konstatovat, že provedení dalších studií, které by se zaměřovaly na nežádoucí účinky v oblasti mužské plodnosti, je nezbytné.

16. **Literatura**

Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, Paci V, Pari G, Passavanti G, Ravaioli L, Sindaco G, Vellucci R, Ceccarelli I. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(Suppl 1):S162–8.

Aono T, Kurachi K, Mizutani S, Hamanaka Y, Uozumi T, Nakasima A, Koshiyama K, Matsumoto K. Influence of major surgical stress on plasma levels of testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in male patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;35:535–42.

Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med*. 2008;5:194–8.

Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, Ateko RO, Bawah AT, Amanquah SD, Oppong SY, Gandau BB, Ziem JB. Tobacco smoking is associated with decreased semen quality. *Reprod Health*. 2016;13(1):90.

Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD006625.

Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl*. 2016;26:3.

Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:201–9.

Baldini M, Cornelli U, Molinari M, Cantalamessa L. Effect of methyldopa on prolactin serum concentration. Comparison between normal and sustained-release formulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;34:513–5.

Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Marsh DC, Steiner M, Anglin R, Coote M, Pare G, Thabane L, Samaan Z. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015;149:1–9.

Bedford JM. The functions – or not – of seminal plasma? *Biol Reprod*. 2014b;92:1–3.

Bernini GP, Gasperi M, Franchi F, Luisi M. Effects of sulpiride induced hyperprolactinemia on testosterone secretion and metabolism before and after HCG in normal men. *J Endocrinol Invest.* 1983;6:287–91.

Bjelic MM, Stojkov NJ, Radovic SM, Baburski AZ, Janjic MM, Kostic TS, Andric SA. Prolonged in vivo administration of testosterone-enanthate, the widely used and abused anabolic androgenic steroid, disturbs prolactin and cAMP signaling in Leydig cells of adult rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;149:58–69.

Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003;29:125–47

Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(2):114–24.

Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril.* 1990;53:315–322.

Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999;156:294–8.

Bromfield JJ, Schjenken JE, Chin PY, Care AS, Jasper MJ, Robertson SA. Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring. *PNAS.* 2014;111:2200–5.

Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res.* 2009;107:218–22.

Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:887–95

Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med.* 1975a;292:882–7.

Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:357–66.

Clément P, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(Suppl 3):18–25.

Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS*. 2002;16:1294–5.

Cordes J, Kahl KG, Werner C, Henning U, Regenbrecht G, Larisch R, Schmidt-Kraepelin C, Thünker J, Agelink MW, Löffler S, Hohlfeld T, Gaebel W, Klimke A. Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261:567–73

Cornwall G. New insights into epididymal biology and function. *Hum Reprod Update*. 2009;15:213–27.

Corvol P, Michaud A, Menard J, Freifeld M, Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spiro lactones: mechanism of action. *Endocrinology*. 1975;97:52–8.

Coutinho EM, Athayde C, Atta G, Gu ZP, Chen ZW, Sang GW, Emuveyan E, Adekunle AO, Mati J, Otubu J, Reidenberg MM, Segal SJ. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study. *Contraception*. 2000;61(1):61-7.

Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Baume RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 1988;148:788–94.

Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses*. 2009;73:770–80.

D'Cruz SC, Vaithinathan S, Jubendradass R, Mathur PP. Effects of plants and plant products on the testis. *Asian J Androl*. 2010 Jul;12(4):468-79.

D'Cruz SC, Vaithinathan S, Jubendradass R, Mathur PP. Effects of plants and plant products on the testis. *Asian J Androl*. 2010;12(4):468-479.

Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmer H, Moser G. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048–53.

Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis*. 2001;33:563–9.

Doraiswamy PM, Schott G, Star K, Edwards R, Mueller-Oerlinghausen B. Atypical antipsychotics and pituitary neoplasms in the WHO database. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40:74–6.

Douglas JM Jr, Davis LG, Remington ML, Paulsen CA, Perrin EB, Goodman P, Conner JD, King D, Corey L. A double-blind, placebo-controlled trial of the effect of chronically administered oral acyclovir on sperm production in men with frequently recurrent genital herpes. *J Infect Dis*. 1988;157:588–93.

Drobnis EZ, Nangia AK. Impacts of medications on male fertility. New York, NY: Springer Science+Business Media, 2017. ISBN 978-3-319-69534-1.

Effendy I, Krause W. In vivo effects of terbinafine and ketoconazole on testosterone plasma levels in healthy males. *Dermatologica*. 1989;178:103–6.

Eichenbaum G, Göhler K, Etropolski M, Steigerwald I, Pergolizzi J, Kim M, Vorsanger G. Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag*. 2015;11:211–27.

Eisenberg ML, Li S, Behr B, Pera RR, Cullen MR. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil Steril*. 2015a;103:66–71.

El Mazoudy R, AbdelHameed N, ElMasry A. Paternal dapoxetine administration induced deterioration in reproductive performance, fetal outcome, sexual behavior and biochemistry of male rats. *Int J Impot Res*. 2015;27:206–2014.

Elliott JA, Horton E, Fibuch EE. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag*. 2011;7:145–54.

Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, Mugellini A. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:177–80.

Gacci M, Carini M, Salvi M, Sebastianelli A, Vignozzi L, Corona G, Maggi M, McVary KT, Kaplan SA, Oelke M, Serni S. Management of benign prostatic hyperplasia: role of phosphodiesterase- 5 inhibitors. *Drugs Aging.* 2014b;31:425–39.

GamalEl Din SF, Abdel Salam MA, Mohamed MS, Ahmed AR, Motawaa AT, Saadeldin OA, Elnabarway RR. Tribulus terrestris versus placebo in the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with late-onset hypogonadism: A placebo-controlled study. *Urologia.* 2019;86(2):74-78.

Gandhi J, Weissbart SJ, Smith NL, Kaplan SA, Dagur G, Zumbo A, Joshi G, Khan SA. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2017;6:295–304.

Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2012;134:16–9.

Gordon C, Whale R, Cowen PJ. Sertraline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;137(2):201.

Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Gargaropoulos A, Konidaris S, Giannopoulos V, Chryssicopoulos A. Treatment of idiopathic oligozoospermia with an alpha-blocker: a placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Womens Med.* 1997;42:301–5.

Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpern FS. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35:108–16.

Grunnet E, Nyfors A, Hansen KB. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica.* 1977;154:78–84.

Hadley MA, Lin YC and Dym M, Effects of gossypol on the reproductive system of male rats, *J Androl*, 1981, 2, 190-199

- Hamada A, Agarwal A, Sharma R, French DB, Ragheb A, Sabanegh ES Jr. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. *Urology*. 2011;78:1320–5.
- Hammami, I., Nahdi, A., Mauduit, C. The inhibitory effects on adult male reproductive functions of crude garlic (*Allium sativum*) feeding. *Asian Journal of Andrology*, 10 : 593–601, (2008).
- Hedlund H, Andersson KE, Larsson B. Effect of drugs interacting with adrenoreceptors and muscarinic receptors in the epididymal and prostatic parts of the human isolated vas deferens. *J Auton Pharmacol*. 1985;5:261–70.
- Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of alfuzosin and tamsulosin on sperm parameters in healthy men: results of a short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Androl*. 2009;30:469–74.
- Hofer H, Donnerer J, Sator K, Staufner K, Scherzer TM, Dejaco C, Sator M, Kessler H, Ferenci P. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol*. 2010;52:812–6.
- Hotaling JM, Patel Z. Male endocrine dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2014;41:39–53.
- Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS, Landau S, Murray RM, Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:361–7.
- Huang G, Travison T, Maggio M, Edwards RR, Basaria S. Effects of testosterone replacement on metabolic and inflammatory markers in men with opioid-induced androgen deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85:232–8.
- Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med*. 1991;151:2402–8.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol*. 1990;47:670–6.
- Janevic T, Kahn LG, Landsbergis P, Cirillo PM, Cohn BA, Liu X, Factor-Litvak P. Effects of work and life stress on semen quality. *Fertil Steril*. 2014;102:530–8.

Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, Jannini EA. Evaluation of the efficacy and safety of Tribulus terrestris in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2017;99:20-26.

Kavoussi PK, Gilkey MS, Hunn C, Luke Machen G, Chen SH, David Wining J, Kavoussi KM, Kavoussi SK. Ibuprofen does not have an adverse impact on semen parameters. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(12):2201-2204.

Kavoussi PK, Gilkey MS, Hunn C, Luke Machen G, Chen SH, David Wining J, Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:891-6.

Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:891-6.

Klein DM, Cherrington NJ. Organic and inorganic transporters of the testis: a review. *Spermatogenesis*. 2015;4:e979653.

Knuth UA, Kühne J, Crosby J, Bals-Pratsch M, Kelly RW, Nieschlag E. Indomethacin and oxaprozin lower seminal prostaglandin levels but do not influence sperm motion characteristics and serum hormones of young healthy men in a placebo-controlled double-blind trial. *J Androl*. 1989;10:108-19.

Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.

Kobayashi K, Masumori N, Kato R, Hisasue S, Furuya R, Tsukamoto T. Orgasm is preserved regardless of ejaculatory dysfunction with selective alpha1A-blocker administration. *Int J Impot Res*. 2009;21:306-10.

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, Leucht S. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006627.

Konarzewska B, Wołczyński S, Szulc A, Galińska B, Popławska R, Waszkiewicz N. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:129-39.

- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702–55.
- Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril.* 2011;96:546–53.
- Lambert-Niclot S, Poirot C, Tubiana R, Houssaini A, Soulié C, Dominguez S, Schubert B, Prades M, Bonmarchand M, Calvez V, Flandre P, Peytavin G, Marcelin AG. Effect of antiretroviral drugs on the quality of semen. *J Med Virol.* 2011;83:1391–4.
- Lee BJ, Lee SJ, Kim MK, Lee JG, Park SW, Kim GM, Kim YH. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013;11:60–6.
- Leung PS, Sernia C. The renin-angiotensin system and male reproduction: new functions for old hormones. *J Mol Endocrinol.* 2003;30:263–70.
- Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, Hendry WF. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet.* 1979;2:276–8.
- Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD001715.
- Lorenzini F. Editorial comment. Comment on beneficial effects of renin-angiotensin system blockers on testicular steroidogenesis. *J Urol.* 2014;192:1883.
- Maccarrone M, Falciglia K, Di Rienzo M, Finazzi-Agro`A. Endocannabi-noids, hormone-cytokine networks and human fertility. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66: 309–317.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25:281–97.
- Maier U, Koinig G. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;116:357–9.
- Marshall I, Burt RP, Chapple CR. Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha 1A-(alpha 1c-) adrenoceptor subtype. *Br J Pharmacol.* 1995;115:781–6.

Mbah AU, Ndukwu GO, Ghasi SI, Shu EN, Ozoemena FN, Mbah JO, Onodugo OD, Ejim EC, Eze MI, Nkwo PO, Okonkwo PO. Low-dose lisinopril in normotensive men with idiopathic oligospermia and infertility: a 5-year randomized, controlled, crossover pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:582–9.

McMahon CG, Porst H. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011;8:2707–25.

Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:59–67.

Mićić S, Dotlić R, Ilić V, Genbacev O. Hormone profile in hyperprolactinemic infertile men. *Arch Androl.* 1985;15:123–8.

Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 2):S88–119.

Miyatake A, Noma K, Nakao K, Morimoto Y, Yamamura Y. Increased serum oestrone and oestradiol following spironolactone administration in hypertensive men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978;9:523–33.

Montejo ÁL, Deakin JF, Gaillard R, Harmer C, Meyniel F, Jabourian A, Gabriel C, Gruget C, Klinge C, MacFayden C, Milligan H, Mullings E, Goodwin G. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol.* 2015a;29:1119–28.

Montejo ÁL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 3):10–21.

Montero A, Bottasso OA, Luraghi MR, Giovannoni AG, Sen L. Association between high serum prolactin levels and concomitant infections in HIV-infected patients. *Hum Immunol.* 2001;62:191–6.

Morrison CD, Brannigan RE. Metabolic syndrome and infertility in men. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:507–15.

- Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeeli F, Dabiri S. Enhanced prolactin levels in opium smokers. *Addict Biol.* 2005;10:345–9.
- Nagaraj AK, Pai NB, Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine. *Indian J Psychiatry.* 2009;51:265–71.
- Nashan D, Knuth UA, Weidinger G, Nieschlag E. The antimycotic drug terbinafine in contrast to ketoconazole lacks acute effects on the pituitary-testicular function of healthy men: a placebo-controlled double-blind trial. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:677–81.
- Niederberger C. Re: Regulation of male fertility by the opioid system. *J Urol.* 2012;187:238–9.
- Niederberger C. The adverse effect of sulfasalazine on spermatogenesis and male reproductive potential. *J Androl.* 2002;23:180.
- Njuguna C, Swart A, Blockman M, Maartens G, Chisholm B, Stewart A, Uys A, Cohen K. Cases of antiretroviral-associated gynecomastia reported to the National HIV & Tuberculosis Health Care Worker Hotline in South Africa. *AIDS Res Ther.* 2016;13:40.
- Nutt D, Middleton H, Franklin M. The neuroendocrine effects of oral imipramine. *Psychoneuroendocrinology.* 1987;12:367–75.
- Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:569–78.
- O’Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut.* 1984;25:1078–84.
- Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:283–7.
- Petersen C, Soder O. The sertoli cell—a hormonal target and ‘super’ nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res* 2006; 66: 153–61.
- Pont A, Graybill JR, Craven PC, Galgiani JN, Dismukes WE, Reitz RE, Stevens DA. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med.* 1984;144:2150–3.

Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer*. 2004;100:851–858.

Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:684–688.

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007;22(1):188–196.

Rasheed A, Tareen IA. Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts. *Pol J Pharmacol*. 1995;47:441–4.

Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut*. 1987;28:1008–12.

Robaire B, Hinton BT. The epididymis. In: Plant TM, Zeleznik AJ, editors. *Knobil and Neil's physiology of reproduction*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 2015. p. 691–771.

Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK. A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes. *Schizophr Bull*. 2015;41:1227–36.

Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:571–5.

Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A, Ghaedi G, Kolahi AA, Irvani S, Khoshdel AR. The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reprod Toxicol*. 2013;36:18–23.

Safarinejad MR, Kolahi AA, Irvani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. *BJU Int*. 2010;105:79–86.

- Samara EE, Hosmane B, Locke C, Eason C, Cavanaugh J, Granneman GR. Assessment of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between terazosin and finasteride. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(12):1169–78.
- Sánchez-Martín P, Sánchez-Martín F, González-Martínez M, Gosálvez J. Increased pregnancy after reduced male abstinence. *Syst Biol Reprod Med*. 2013;59:256–60.
- Santen RJ, Van den Bossche H, Symoens J, Brugmans J, DeCoster R. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:732–6.
- Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol*. 1995;27:39–42.
- Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2010;16:65–79.
- Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril*. 1979;32:556–61.
- Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:275–84.
- Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):640-663.
- Shamberger RC, Rosenberg SA, Seipp CA, Sherins RJ. Effects of high-dose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep*. 1981;65:739–46.
- Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD003546.
- Schüle C, Baghai T, Bidlingmaier M, Strasburger C, Laakmann G. Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1253–61.
- Schüle C, Baghai T, Laakmann G. Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin secretion in healthy male subjects. *Neuroendocrinology*. 2004a;79:54–62.

- Siddiqui S, Siddiqui BS, Naim Z. Studies in the steroidal constituents of the seeds of *Abrus precatorius* Linn. (scarlet variety). *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* 1978; 21(5-6):158-161.
- Smarr MM, Kannan K, Chen Z, Kim S, Buck Louis GM. Male urinary paracetamol and semen quality. *Andrology*. 2017;5:1082–88.
- Stoffer SS, Hynes KM, Jiang NS, Ryan RJ. Digoxin and abnormal serum hormone levels. *JAMA*. 1973;225:1643–4.
- Stripp B, Taylor AA, Bartter FC, Gillette JR, Loriaux DL, Easley R, Menard RH. Effect of spironolactone on sex hormones in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:777–81.
- Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update*. 2006;12:23–37.
- Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007;69:185.e5–7.
- Tenhola H, Sinclair D, Alho H, Lahti T. Effect of opioid antagonists on sex hormone secretion. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:227–30.
- Tomita M, Kikuchi E, Maeda T, Kabeya Y, Katsuki T, Oikawa Y, Kato K, Ohashi M, Nakamura S, Oya M, Shimada A. Clinical background of patients with sperm in their urinary sediment. *PLoS One*. 2015;10:e0136844.
- Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut*. 1981;22:445–51.
- Trenque T, Herlem E, Auriche P, Dramé M. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2011;34:1161–6.
- van Leeuwen E, Wit FW, Repping S, Eeftinck Schattenkerk JK, Reiss P, van der Veen F, Prins JM. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS*. 2008a;22:637–42.
- Van Scott EJ, Reinertson RP. Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1959;33:357–69.

- Vani GT, Mukesh N, Siva Prasad B, Rama Devi P, Hema Prasad M, Usha Rani P, Pardhanandana RP. Association of CYP1A1*2A polymorphism with male infertility in Indian population. *Clin Chim Acta*. 2009;410:43–7.
- Velardo A, Ricci S, Zironi C, Pantaleoni M, Zizzo G, Badiali A, Marrama P. Effects of prolonged treatment with diltiazem on pituitary secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, thyrotropin and prolactin. *Horm Res*. 1992;37:137–40.
- Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Schiffel K, Klomp M, Gründer G. Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:214–20.
- Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010;31:98–132.
- Wang Y, Kunit T, Ciotkowska A, Rutz B, Schreiber A, Strittmatter F, Waidelich R, Liu C, Stief CG, Gratzke C, Hennenberg M. Inhibition of prostate smooth muscle contraction and prostate stromal cell growth by the inhibitors of Rac, NSC23766 and EHT1864. *Br J Pharmacol*. 2015b;172:2905–17.
- Wei N, Hood JC. Naproxen and ejaculatory dysfunction. *Ann Intern Med*. 1980;93:933.
- Wenyi Zhu, Yijie Du, Hong Meng, Yinmao Dong, Li Li. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chem Cent J*. 2017.
- Whirledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*. 2013;154:4450–4468.
- Wunder DM, Bersinger NA, Fux CA, Mueller NJ, Hirschel B, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, Bernasconi E, Mueller B, Furrer H, Swiss HIV. Cohort Study. Hypogonadism in HIV-1- infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2007;12:261–5.
- Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med*. 1961;55:179–92.
- Zdrojewicz Z, Konieczny R, Papier P, Szten F. Brd Bromodomains Inhibitors and Other Modern Means of Male Contraception. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24:705–14.