

BEATA SKOWRON¹, KAJETAN JUSZCZAK^{1,2}, PIOTR J. THOR¹

NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA INDUKOWANA LEKAMI

Abstract: *Drug induced man infertility*

Infertility is defined as the inability to conceive in a given pair, despite regular sexual intercourse for at least 12 months. In 2004, the World Health Organization has recognized infertility as a social disease. Nowadays, the problem of infertility, meets 1 to 6 pairs, which affects approximately 13–15% of couples the world's population. In Poland, this problem affects between 700 thousand to a million pairs. Male infertility may arise from the use of pharmacotherapy and adverse drug reactions. This publication provides an overview of the type of drugs impairing function of male genitalia and to discuss mechanisms for their action on the process of spermatogenesis.

Key words: male infertility, pharmacotherapy

Słowa kluczowe: niepłodność męska, farmakoterapia

Niepłodność definiuje się jako niemożność poczęcia u danej pary, pomimo regularnego współżycia, przez co najmniej 12 miesięcy (wg definicji WHO). W 2004 roku Światowa Organizacja Zdrowia uznała niepłodność za chorobę społeczną. Obecnie problem niepłodności występuje u jednej na 6 par, co dotyczy około 13–15% par populacji światowej. W Polsce problem ten dotyka od 700 tys. do miliona par. W 40% przypadków przyczyna niemożności posiadania potomstwa leży po stronie kobiety, w 30% po stronie mężczyzny, za pozostałe 30% odpowiadają oboje lub nie da się określić przyczyny niepłodności. Czynniki męski odpowiedzialny za niepowodzenie w prokreacji diagnozowany jest coraz częściej, według niektórych autorów sięga nawet 60% [1].

Wśród przyczyn niepłodności męskiej możemy wyróżnić: wady wrodzone i nabyte układu rozrodczego, niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, stany zapalne narządów płciowych i zaburzenia hormonalne. Niepłodność męska może być także skutkiem stosowanej farmakoterapii i niepożądanego działania leku. Pojawia się wskutek stosowania leku w dawkach zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych. Niepłodność ta często jest problemem tymczasowym, ponieważ niepożądane działanie leku najczęściej

ustępuje szybko po zmniejszeniu dawki lub też po całkowitym odstawieniu danego leku. Są jednak leki, które trwale upośledzają spermatogenezę, i zakończenie terapii nie rozwiązuje problemu niemożności posiadania potomstwa.

Stosowanie leków może wpłynąć w dwojaki sposób na płodność mężczyzny. Niepłodność polekowa może wynikać z upośledzenia potencji i zaburzeń w funkcjonowaniu układu rozrodczego (zaburzenia erekcji i/lub ejakulacji, osłabienie libido itd.). Może być również skutkiem wpływu ksenobiotyków na proces spermatogenezy, prowadząc do zaburzeń w jakości nasienia, takich jak azoospermia, asthenozoospermia lub teratozoospermia.

Wśród leków upośledzających czynność męskich narządów płciowych znajdują się: cytostatyki — stosowane w terapii nowotworów (tab. 1); sole litu, które ze względu na skuteczność są podstawowym lekiem u chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi; metyldopa — lek hipotensyjny i lewodopa, stosowana w chorobie Parkinsona. Ponadto impotencja, zaburzenia ejakulacji i osłabienie libido mogą wystąpić po stosowaniu: spironolaktonu, klonidyny, rylmenidyny, guanetydyny, prazosyny, perheksyliny, rezerpiny — leków hipotensyjnych; cymetydyny — antagonisty receptorów histaminowych, a także w terapii kortykosteroidami, neuroleptykami (tiorydazyna) i dizopiramidem, stosowanym w leczeniu zaburzeń rytmu serca. Lekiem wywołującym zaburzenia płodności u mężczyzn jest również sulfasalazyna, stosowana w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna [2].

Tabela 1 — Table 1

Ryzyko wystąpienia zaburzeń spermatogenezy w terapii nowotworowej
(Wallace W.H. et al. Lancet Oncology 2005: 209–218) [8]

The risk of spermatogenesis disturbances during antineoplastic therapy
(Wallace W.H. et al. Lancet Oncology 2005: 209–218) [8]

Duże	Średnie	Małe
Cyklofosfamid	Cisplatyna	Vinkrystyna
Ifosfamid	Karboplatyna	Metotrexat
Chlormetyna	Doxorubicyna	Daktinomycyna
Busulfan	BEP	Bleomycyna
Melfalan	ABVD	Merkaptopuryna
Prokarbazyna		Vinblastyna
Dakarbazyna		
Chlorambucil, MOPP		

MOPP — Mustard, Oncovin, Procarbazine, Prednison; BEP — Bleomicin, Etoposide, Cisplatin;
ABVD — Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine

Zaburzenia płodności w czasie leczenia przeciwnowotworowego wynikają głównie z zaburzeń hormonalnych, prowadzących do upośledzenia fizjologicznych zdolności do rozrodu i osłabienia libido, ale także są wynikiem niszczą-

cego wpływu chemioterapeutyku na komórki rozrodcze [3]. Zmiany w morfologii nasienia pojawiają się po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Wskutek stosowania cytostatyków najczęściej rozwija się azoospermia, czyli w ejakulacie poza wydzieliną z najądrza, prostaty i pęcherzyków nasiennych nie występują plemniki [4]. W zależności od zastosowanego w chemioterapii cytostatyku ryzyko wystąpienia zaburzeń w procesie spermatogenezy można określić jako duże, średnie lub małe.

Cytostatyki poza upośledzeniem czynności komórek nowotworowych przenikają również przez barierę krew — jądro, wywołując negatywny wpływ na komórki spermatogenezy. Przez zahamowanie syntezy DNA i zablokowanie podziałów komórkowych prowadzą do destrukcji i zmniejszenia ilości spermatogonii A i B. W pierwszej kolejności uszkodzane zostają spermatogonia B, ponieważ te wykazują większą aktywność mitotyczną. Jeżeli zastosowana chemioterapia nie doprowadzi do obumarcia obu rodzaju komórek, można się spodziewać powrotu prawidłowej spermatogenezy po około 3 miesiącach od momentu zakończenia terapii. W przypadku destrukcji spermatogonii zarówno A jak i B poprawa parametrów nasienia może trwać od 3 do 9 lat i czas trwania powrotu do pełnej płodności jest sprawą indywidualną dla każdego pacjenta [5–7]. Najlepsze rokowania na odzyskanie pełnej płodności mają pacjenci, którzy przed rozpoczęciem leczenia nie ukończyli 30. roku życia. Ponieważ chemioterapia powoduje długoterminowe obniżenie płodności, ale też w niektórych przypadkach całkowitą sterylizację, zalecaną procedurą u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia jest kriokonserwacja nasienia w celu zachowania potencjału rozrodczego. Nasienie przechowywane w ciekłym azocie w temperaturze -196°C nie traci zdolności do zapłodnienia, a sam proces zamrażania jest procesem bezpiecznym, niewpływającym na biologię nasienia [8–10]. Rozważa się również możliwość pobrania fragmentu jądra przed rozpoczęciem leczenia i przeszczepienia własnej tkanki po zakończeniu chemioterapii. Badania pokazały, że przebyta choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne nie zwiększa ryzyka urodzenia się dziecka obciążonego wadami. Tym bardziej ważne jest zabezpieczenie płodności u pacjentów onkologicznych [11, 12].

Zaburzenia płodności pojawiają się również u chorych leczonych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego–Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których lekiem z wyboru jest sulfasalazyna. Poza działaniem przeciwzapalnym i przeciwreumatycznym sulfasalazyna wykazuje działanie upośledzające pracę jądra, powodując zarówno zmniejszenie ilości plemników oraz spadek ich ruchliwości. Prawdopodobnym mechanizmem prowadzącym do zaburzeń w procesie spermatogenezy jest indukowana przez lek produkcja wolnych rodników tlenowych ROS w męskich gruczołach płciowych. ROS, zwiększając peroksydację lipidów, zmieniają przepuszczalność błony komórkowej plemnika, co skutkuje ograniczeniem ruchliwości i żywotności komórki rozrodczej, a tym samym

zmniejszeniem płodności mężczyzny [13, 14]. Zmiany w ejakulacie widoczne są już po 3 miesiącach terapii. Poza spadkiem ilości komórek plemnikowych i zmianą w ruchliwości komórek pojawiają się również patologiczne formy komórek plemnikowych. Charakterystyczne są komórki duże i nabrzmiałe, tzw. megalospermatozoa, potwierdzające dysfunkcję błony komórkowej [15]. Niepłodność indukowana sulfasalazyną jest całkowicie odwracalna. Zaprzeszanie farmakoterapii, czy też zmiana leku na inny, powoduje poprawę morfologii nasienia. Czas niezbędny do odzyskania płodności przed terapii wynosi od 2 do 5 miesięcy od momentu odstawienia leku [16].

Tabela 2 — Table 2

Leki hipotensyjne wywołujące zaburzenia potencji i ginekomastię
(Bridgett A. Haynes, Farouk Mookadam: Male Gynecomastia,
Mayo Clin Proc. August 2009; 84(8): 672) [18]

Antihypertensive drugs leading to potency disturbances and gynecomasty
(Bridgett A. Haynes, Farouk Mookadam: Male Gynecomastia,
Mayo Clin Proc. August 2009; 84(8): 672) [18]

<p>Diuretyki oszczędzające potas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolakton <p>Antagoniści kanałów wapniowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nifedipina • Amlodipina • Diltiazem • Verapamil <p>Antagoniści konwertazy angiotensynowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril • Enalapril 	<p>Antagoniści receptorów α-adrenergicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxazosyna • Prazosyna <p>Agoniści receptorów α-adrenergicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klonidyna • Metyldopa • Rezerpina
---	--

Kolejną grupą leków, która może powodować zaburzenia potencji i upośledzać płodność mężczyzny, są leki hipotensyjne (tab. 2). Przykładem leku wykorzystywanego w terapii nadciśnienia tętniczego, który w istotny sposób zaburza męską gospodarkę hormonalną, jest spironolakton. Poza działaniem hipotensyjnym, polegającym na blokowaniu działania aldosteronu i zwiększeniu diurezy, spironolakton blokuje receptory androgenowe, tym samym zwiększając działanie estrogenów. Produkcja testosteronu zostaje zmniejszona przez zablokowanie enzymów, takich jak 17- α -hydroksylazy i 17,20-desmolazy, niezbędnych do jego produkcji. Obniżona produkcja testosteronu i przewaga aktywności estrogenów wpływa negatywnie na parametry nasienia, jednak poza zmniejszoną koncentracją, czyli spadkiem ilości komórek plemnikowych w 1 ml ejakulatu nie stwierdza się innych istotnych zmian [17]. W wyniku zachwiania gospodarki hormonalnej pojawia się ginekomastia i obserwuje się zaburzenia potencji [18, 19]. Ginekomastia jest łagodnym, jedno- lub dwu-

stronnym rozrostem gruczołów piersiowych u mężczyzn. Poza defektem wizualnym stanowi również problem psychologiczny. Jest diagnozowana u 32–65% mężczyzn powyżej 17. roku życia [20]. W razie wystąpienia dużej ginekomastii koniecznym rozwiązaniem staje się interwencja chirurgiczna.

Kompetetywne hamowanie działania androgenów, prowadzące do zachwiania równowagi hormonalnej i ograniczenia potencjału rozrodczego, poza spironolaktonem wykazuje także cymetydyna. Jako antagonist receptorów histaminowych, stosowana w leczeniu choroby wrzodowej żołądka, blokuje również receptory tkankowe dla męskich hormonów płciowych, będąc przyczyną impotencji, ginekomastii i oligozoospermii [1]. W czasie trwania leczenia cymetydyną zaobserwowano spadek koncentracji nasienia, nieznaczny wzrost poziomu testosteronu i FSH, jak również znamieny przyrost stężenia prolaktyny [21]. Ginekomastia, zaburzenia libido i zmiany w morfologii nasienia pojawiają się z powodu zwiększonego stężenia estradiolu we krwi, wynikającego z ograniczenia procesu hydroksylacji tego hormonu, ale także są wynikiem hiperprolaktynemii [22, 23]. Skutki zmian hormonalnych zachodzących w czasie terapii przeciwwrzdowej są odwracalne i zależą od dawki i czasu trwania terapii. Alternatywą dla cymetydyny jest ranitydyna, wobec której nie stwierdzono wyżej wymienionych skutków ubocznych.

Hiperprolaktynemia rozwija się także w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi: trójpierścieniowymi antydepresantami, inhibitorami monoamino-oksydazy, inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, ale także rezerpiną, metyldopą, metoklopramidem, lekami antyandrogenowymi, opiatami i werapamillem. Leki indukujące hiperprolaktynemię wywołują 4–5-krotny wzrost stężenia prolaktyny we krwi, istotnie zaburzając funkcjonowanie układu rozrodczego. Hiperprolaktynemia w znaczny sposób ogranicza płodność mężczyzn, objawiając się mlekotokiem, ginekomastią, dysfunkcją seksualną i zaburzeniami erekcji, a nieleczona może prowadzić do hipogonadyzmu i osteoporozy [24–26]. Poza wzrostem stężenia prolaktyny we krwi werapamil dodatkowo powoduje spadek stężenia testosteronu, potęgujący spadek libido i upośledzenie działania układu rozrodczego [27].

Ważną grupą leków w terapii nadciśnienia tętniczego są leki hamujące aktywność konwertazy angiotensynowej. Enzym konwertujący angiotensynę bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi i utrzymaniu prawidłowego poziomu elektrolitów. Izofорма tego enzymu została zidentyfikowana również w jądrze, a jego aktywność w plazmie nasienia jest wyższa niż w innych tkankach i płynach ustrojowych organizmu. Prawdopodobnie jądrowa izofорма enzymu konwertującego angiotensynę, zlokalizowana na powierzchni plemnika, odgrywa ważną rolę w procesie kapacytacji męskiej komórki rozrodczej (uzyskania zdolności do zapłodnienia komórki jajowej) i reakcji akrosomalnej. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensynowej może upośledzać te procesy, zmniejszając szansę na posiadanie potomstwa. Inhibitory konwertazy angiotensynowej mogą

prowadzić do ograniczenia zdolności plemnika do zapłodnienia przez dysfunkcję procesu kapacytacji, w którym nie osiąga on stanu hiperaktywnej ruchliwości [1, 28, 29].

Konsekwencją stosowania prazosyny, wykorzystywanej w terapii nadciśnienia tętniczego, jest zmniejszona koncentracja nasienia. Ten inhibitor receptora α -adrenergicznego nie ingeruje jednak w proces spermatogenezy. Obniżona ilość komórek rozrodczych w ejakulacie wynika ze zredukowanego pasażu plemników z jądra do najądrza. Pogorszenie jakości nasienia jest zatem skutkiem upośledzenia ejakulacji, a nie ingerencji w proces dojrzewania plemników [30, 31].

Leki przedstawione powyżej obniżają płodność głównie z powodu zaburzeń potencji i zmniejszenia libido, ale także wskutek ingerencji w proces spermatogenezy. Skutki uboczne ich stosowania są zwykle odwracalne i wymagają odstawienia leku oraz zastosowania terapii alternatywnej. W przypadku stosowania leków obniżających płodność należy upewnić się, czy nie istnieje inny lek wykazujący pożądane działanie, nieupośledzający funkcji rozrodczych. Pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia negatywnych skutków terapii wpływającej na jego potencjał rozrodczy, tym bardziej gdy jest osobą młodą, nastawioną na założenie rodziny.

BEATA SKOWRON¹, KAJETAN JUSZCZAK^{1,2}, PIOTR J. THOR¹

DRUG INDUCED MAN INFERTILITY

Summary

Male infertility may arise from the use of pharmacotherapy and adverse drug reactions. This publication provides an overview of the type of drugs impairing function of male genitalia and to discuss mechanisms for their action on the process of spermatogenesis.

PIŚMIENNICTWO

1. *Semczuk M., Kurpisz M.*: Andrologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, wyd. II 2006. —
2. *Orzechowska-Juzwenko K.*: Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006. —
3. *Mazur-Roszak M., Tomczak P., Litwiniuk M., Markowska J.*: Niepłodność w onkologii — wybrane zagadnienia. Cz. I. Przyczyny zaburzeń płodności. Współczesna Onkologia (2005) vol. 9; 1: 26–29. —
4. *Schrader M., Müller M., Straub B., Müller K.*: The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. Reproductive Toxicology 15 (2001): 611–617. —
5. *Clermont Y.*: Kinetics of

spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 1972; 52: 198–236. — **6.** *Pont J., Albrecht W.*: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 1997; 68: 1–5. — **7.** *Meistrich M.L.*: Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. *Br J Cancer Suppl* 1986; 7: 89–101. — **8.** *Wallace W.H., Anderson R.A., Irvine D.S.*: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005; 6: 209–218. — **9.** *Dohle G.R.*: Male infertility in cancer patients: Review of the literature *International Journal of Urology* (2010) 17: 327–331. — **10.** *Sabanegh E.S. Jr, Ragheb A.M.*: Male Fertility After Cancer *Urology*; February 2009; vol. 73, Issue 2: 225–231.

11. *Mazur-Roszak M., Tomczak P., Litwiniuk M., Markowska J.*: Niepłodność w onkologii — wybrane zagadnienia. Cz. II. Ochrona funkcji rozrodczych. *Współczesna Onkologia* (2005) vol. 9; 2: 65–68. — **12.** *Snyder K.A., Pearse W.*: Discussing Fertility Preservation Options With Patients With Cancer *JAMA*. 2011 Jul 13; 306(2): 202–203. — **13.** *Alonso V., Linares V., Bellés A., Albina M.L., Sirvent J.J., Dominga J.L., Sánchez D.J.*: Sulfasalazine induced oxidative stress: A possible mechanism of male infertility. *Reproductive Toxicology* 27 (2009): 35–40. — **14.** *Fukushima T., Hamada Y., Komiyama M., Matsuno Y., Mori C., Horii I.*: Early changes in sperm motility, acrosome reaction, and gene expression of reproductive organs in rats treated with sulfasalazine. *Reproductive Toxicology* 23 (2007): 153–157. — **15.** *Hoyt J.A., Fisher L.F., Swisher D.K.*: Short — term male reproductive toxicity study with sulfasalazine in the rat. *Reproductive Toxicology*, 1995; Vol. 9, No. 3: 315–326. — **16.** *O'Moráin C., Smethurst P., Doré C.J., et al.*: Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*, 1984, 25: 1078–1084. — **17.** *Wong P.Y., Lee W.M.*: Effects of spironolactone (aldosterone antagonist) on electrolyte and water content of the cauda epididymidis and fertility of male rats. *Biol Reprod.* 1982 Nov; 27(4): 771–777. — **18.** *Haynes B.A., Mookadam F.*: Male Gynecomastia. *Mayo Clin Proc.* August 2009; 84(8): 672. — **19.** *Mosenkis A., Townsend R.R.*: Gynecomastia and Antihypertensive Therapy. *Journal of Clinical Hypertension*, August 2004; Vol. 6 No. 8: 469–470. — **20.** *Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Nowakowski A.*: Gynecomastia — a difficult diagnostic problem. *Endokrynol Pol.* 2011 Mar–Apr; 62(2): 190–202.

21. *Wang C., Lai C.L., Lam K.C., Yeung K.K.*: Effect of cimetidine on gonadal function in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1982 Jun; 13(6): 791–794. — **22.** *García Rodríguez L.A., Jick H.*: Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ.* 1994 February 19; 308(6927): 503–506. — **23.** *Galbraith R.A., Michnovicz J.J.*: The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med.* 1989 Aug 3; 321(5): 269–274. — **24.** *Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L.*: Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 2008; 29(1): 64–73. — **25.** *Gill-Sharma M.K.*: Prolactin and Male Fertility: The Long and Short Feedback Regulation. *International Journal of Endocrinology* 2009; 2009: 687259. Epub. — **26.** *Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.H.*: Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2011, 96(2): 273–288. — **27.** *Romeo J.H., Dombrowski R., Kwak Y.S., Fuehrer S., Aron D.C.*: Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov; 45(5): 571–575. — **28.** *Ball B.A., Gravance C.G., Wessel M.T., Sabour K.*: Activity of angiotensin — converting enzyme (ACE) in reproductive tissues of the stallion and effects of angiotensin II on sperm motility. *Theriogenology* 59 (2003): 901–914. — **29.** *Nikolaeva M.A., Balyasnikova I.V., Alexinskaya M.A., Metzger R., Franke F.E., Albrecht R.F. 2nd, Kulakov V.I., Sukhikh G.T., Danilov S.M.*: Testicular isoform of angiotensin I-converting enzyme (ACE, CD143) on the surface of human spermatozoa: revelation and quantification using monoclonal antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 2006 Jan; 55(1): 54–68. — **30.** *Ratnasooriya W.D., Wadsworth R.M.*: Effects of prazosin on fertility of male rats. *J Reprod Fertil.* 1984 Mar; 70(2): 643–647.

31. *Kimura Y., Miyata K., Adachi K., Matsumura S.*: The role of alpha-adrenergic receptor mechanism in ejaculation. *Tohoku J Exp Med.* 1972 Dec; 108(4): 337–352.

¹ Katedra Patofizjologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

² Oddział Urologii
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera
w Krakowie

Adres do korespondencji:

mgr Beata Skowron
Katedra Patofizjologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Czysła 18, 31-121 Kraków
tel.: 12 633 39 47, fax: 12 632 90 56
e-mail: bskowron@cm-uj.krakow.pl