

Mužská infertility a možnosti farmakologické léčby

MUDr. Dalibor Jozef Fedák

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Historicky spíše ignorovaná mužská neplodnost zapříčiňuje samostatně nebo v kombinaci neplodnost páru přibližně v 60 % případů. Nemožnost páru zplodit potomka vede k psychosociálnímu stresu. Úlohou systematické diagnostiky a terapie neplodnosti muže je rozpoznání příčiny, snaha o zlepšení tvorby spermií a zvýšení šance na úspěšné početí.

Klíčová slova: mužská infertility, spermioqram, farmakologická terapie.

Male infertility and possibilities of pharmacological therapy

Historically rather ignored male infertility is alone or in combination the cause of approximately 60% infertile couples. Inability of couple to conceive leads to psychosocial stress. Role of systematic diagnostics and treatment of male infertility is to understand the cause, improve spermatogenesis and increase chances of successful fertilization.

Key words: male infertility, semen analysis, pharmacotherapy.

Úvod a etiologie

Klinická neplodnost páru je neschopnost dvojice ve fertilním věku dosáhnout koncepce během 12 měsíců pravidelného nechráněného pohlavního styku (bez sexuálních dysfunkcí, při frekvenci minimálně dvakrát týdně) bez použití kontraceptiv. S danou problematikou se potýká přibližně 9–18 % párů celosvětově (1). Příčina je na straně partnera v asi 40–50 % případů, na straně partnerky v 40–45 % a u obou v 10–20 % případů (2). Mužská neplodnost je charakterizovaná jako abnormalita parametrů spermií a je často označovaná jako „kanárek v uhlém dole“ v asociaci ke kardiovaskulárním onemocněním, celkovému zdraví mužů či all-cause mortality (3). Za hlavní faktory za-

příčiňující mužskou infertility se v současnosti považují vrozené či získané abnormality genitálu, genetické abnormality, varikokéla a s ní spojená zvýšená tělesná teplota ve skrotu, infekce urogenitálního traktu, endokrinní abnormality, imunologické faktory, malignity, iatrogenní faktory či expozice gonadotoxinům. Neplodnost u muže může vzniknout působením jednoho či kombinací více faktorů. Poslední dekády se do popředí dostává vyšší věk mužů či obezita (4). Pouze některé z faktorů lze medicínsky ovlivnit. Celkově u asi 30 % infertilních mužů se jedná o idiopatickou infertility, kde není k nalezení žádný z rizikových faktorů (5). Nejčastější příčiny mužské infertility shrnuje tabulka 1.

Tab. 1. Etiologie mužské infertility

Kryptorchismus	Varikokéla	Hypogonadismus
Retrográdní ejakulace	Testikulární malignity	Klinefelterův syndrom
Hypo/epispadie	Gonadotoxiny	Kallmanův syndrom
Absence vas deferens	Poškození radiací	Prolaktinom
Infekce	Protilátky proti spermiím	Erektivní dysfunkce
Torze	Cystická fibróza	Anejakulace
Vasektomie	Iatrogenní poškození	Chemoterapie
Morbus Peyronie	Abúzus steroidů	Obezita

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(4):218-221

<https://doi.org/10.36290/uro.2024.075>

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 6. 8. 2024

MUDr. Dalibor Jozef Fedák

dalibor.fedak@fnmotol.cz

Diagnostika

Před začátkem jakékoli terapie je nutné provedení důkladné diagnostiky u obou partnerů současně. Diagnostika infertility muže je interdisciplinární – spojuje obory urologie, genetiky a imunologie (6). Základem diagnostiky muže je důkladně odebraná andrologická anamnéza pacienta. S důrazem je potřeba se ptát na postižení varlat v dosavadním průběhu života muže. Jednostranný kryptorchismus je proti oboustrannému méně rizikový pro rozvoj infertility. Torze varlete postihuje hlavně dospívající muže. Trauma genitálu, při kterém může dojít k porušení imunologické bariéry a tvorbě protilátek proti spermiím a postupné atrofii jednoho či obou varlat. Překonané bakteriální či virové infekce v oblasti genitálu (např. parotitida). Opakované febrilie nad 39°C mohou přechodně či trvale poškodit spermiogenezi. Mezi široce používané látky s nepříznivým efektem na tvorbu spermií patří například spironolakton, amiodaron, sulfasalazin, některá antibiotika, kortikosteroidy, anabolické steroidy, estrogeny či chemoterapeutika. Nezapomenout na negativní vliv alkoholu, nikotinu, kofeinu, měkkých, tvrdých drog a toxických vlivů – pesticidy, ionizační záření, těžké kovy (3, 7).

U fyzikálního vyšetření se nesmíme orientovat jen na oblast genitálu, ale je potřeba sledovat celkový habitus muže, ochlupení, vývoj sekundárních pohlavních znaků a jizvy po operačních výkonech, při kterých mohlo dojít k poškození urogenitálního systému. Muž s Klinefelterovým syndromem je typicky vysoký, gynoidního typu s gynekomastií a minimálním až žádným tělesným ochlupením (3). V oblasti genitálu sledujeme odchylky tvaru či velikosti penisu (hypospadiie, epispadiie, fimóza, morbus Peyronie). Velikost, konzistence a textura varlat jsou nesmírně důležité. Velikost měříme za pomoci Praderova orchidometru či ultrazvuku. Za normální velikost varlete u dospělého muže je považován objem $20,0 \pm 5,0$ ml. U neplodného muže je to objem $18,0 \pm 5,0$ ml (2). Ultrazvukovým vyšetřením šourku a varlat vyšetřujeme také prokrvení, výskyt cyst, kalcifikací či nádorových změn varlat, zjišťujeme přítomnost a náplň chámovodů či jejich obstrukci, dilataci a reflux krve v *plexus pampiniformis* – varikokéla (nejčastější známá příčina mužské

Tab. 2. Parametry spermiogramu dle poslední aktualizace WHO z roku 2021

Parametr	Referenční hodnota	Patologie
Objem ejakulátu	1,4 ml	Aspermie – absence ejakulátu Hypospermie < 1,4 ml
Celkový počet spermií	39×10^6 /ejakulát	
Koncentrace spermií	16×10^6 /ml	Oligozoospermie < 16×10^6 /ml Azoospermie < 1×10^6 /ml
Celková pohyblivost (PR + NP)	42 %	
Progresivní pohyblivost (PR)	32 %	Asthenozoospermie < 32 % PR
Vitalita	54 %	
Morfologie spermií (% normálních spermií)	4 %	Teratozoospermie < 4 % normálních forem

neplodnosti), záněty nebo abscesy nadvarlat. Důležité je také vyšetření – diagnostika zánětu, cystických změn či nádorového onemocnění prostaty (7, 8).

Vyšetření spermiogramu

Dalším krokem je provedení spermiogramu po 3–5 dnech sexuální abstinence. Ve vzorku odebraného po masturbaci do odběrové nádoby sledujeme množství ejakulátu, koncentraci, motilitu a morfologii spermií. Při normospermii je postačující provedení jednoho spermiogramu. U abnormálního výsledku by se vyšetření mělo opakovat ideálně s odstupem minimálně jednoho měsíce (2). V evropské, severoamerické a australoasijské populaci postupně od roku 1970 sledujeme snižování celkového počtu spermií v ejakulátu o přibližně 60 % (3). Parametry normálního spermiogramu dle poslední aktualizace WHO z roku 2021 jsou uvedeny v tabulce 2.

Mezi další patologie spermiogramu patří necrozoospermie – mrtvé všechny spermie v ejakulátu, leukospermie – vysoké množství leukocytů v ejakulátu vyskytující se hlavně při infekčních onemocněních, či kombinace patologií – oligoasthenozoospermie (3, 9). Do popředí se dostává hodnocení fragmentace DNA, v současnosti považovaná za nejpřesnější marker infertility. Doporučuje se hlavně při idiopatické infertility, u párů po opakovaných potratech po spontánní koncepci a také při opakovaném neúspěchu metod pomocí asistované reprodukce bez jasné příčiny (2, 10).

Hormonální vyšetření

Spolu s provedením spermiogramu bychom měli při patospermii provést také hormonální vyšetření. Za správnou spermiogenezi odpovídá hlavně endokrinní osa

hypothalamus – adenohipofýza – gonády. Gonadoliberin (GnRH/LHRH) produkovaný v hypothalamu po sekreci do portálního oběhu stimuluje vyplavení gonadotropinů – folikuly stimulačního (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z adenohipofýzy. Sekrece hormonů z hypothalamu i hypofýzy probíhá v pulzech. Kontinuální stimulace vede přechodně ke zvýšení sekrece gonadotropinů, poté však negativní zpětnou vazbou k útlumu. LH prostřednictvím stimulace Leydigových buněk vede k produkci androgenu – testosteronu. FSH stimuluje funkci Sertoliho buněk, které vystylají semenotvorné kanálky a jejich úlohou je výživa a ochrana spermatogenních elementů (11). Zvýšené hladiny FSH a LH sledujeme u primárního hypogonadismu (např. Klinefelterův syndrom), naopak snížené například u některých nádorů hypofýzy (prolaktinom) nebo u Kallmanova syndromu (12). U testosteronu sledujeme hladiny celkového, volného a biologicky dostupného testosteronu, vazebné a transportní plazmatické bílkoviny (nespecifický albumin, sex-hormone-binding-globuline (SHBG) s vysokou afinitou), dále sledujeme androgeny nadledvin (DHEA, DHEAs), hormony štítné žlázy, hormony zpětnovazebně tlumící produkci gonadotropinů – prolaktin a estradiol, či poměry hormonů (testosteron/estradiol, volný/dostupný testosteron) (7, 11).

Genetické vyšetření

Genetické příčiny jsou podkladem přibližně 5 % případů mužské infertility. Mezi indikace k provedení genetického vyšetření patří výskyt genetického onemocnění v rodině, neobstrukční azoospermie či těžká oligozoospermie (2). Chromozomové odchylky postihují gonozomy i autozomy. Klinefelterův syndrom je nejčastější chromozomální abe-

rací. Přítomnost a množství spermií je variabilní a závisí na karyotypu a fenotypu nemocného. Sedmdesát procent případů není diagnostikováno před dospělostí. Častým důvodem neobstrukční azoospermie či těžké oligozoospermie jsou mikrodelece (izolované či kombinované) na dlouhém raménku Y chromozomu. Sledujeme tři různé úseky mikrodelece – AZFa, AZFb, AZFc (azoospermia factor). Výskyt mikrodelece AZFa nebo AZFb vylučuje úspěšnou spermatogenezi a je i jedinou kontraindikací k provedení odběru spermií z varlete (TESE, testicular sperm extraction) (3, 13). Některé z více než 2 000 různých mutací autozomálně recesivního genu pro CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) vedou při přežití jedince do dospělosti k obstrukční azoospermii pro agenzi ductus deferens, která může být unilaterální či bilaterální. V některých případech sledujeme i aplazii semenných váčků či nadvarlat (3, 14).

Terapie mužské infertility

V současnosti existuje několik možností terapie mužské infertility, které můžeme rozdělit do dvou celků – farmakologická a chirurgická.

Před zahájením farmakologické či chirurgické terapie je nutné poučit pacienta o vlivu životního stylu na kvalitu spermatu. Obezita zhoršuje spermatogenezi a tedy redukce hmotnosti u obézních pacientů vede ke zlepšení infertility a celkového zdraví pacienta. U bariatrických operací zatím tento efekt není prokázán. Pravidelná fyzická aktivita zlepšuje celkový hormonální profil a tedy i spermatogenezi (2). Samozřejmě je žádoucí i redukce či úplná abstinence alkoholu a kouření, protože dlouhodobá zvýšená konzumace alkoholu snižuje hladiny testosteronu (15).

Správná andrologická terapie je mnohdy úspěšnější než asistovaná reprodukce. V tomto textu se zaměříme na farmakologickou terapii mužské infertility. Základním předpokladem úspěšné tvorby spermií je správná funkce hypothalamo-hypofyzo-gonadální osy, a tak dostatečná produkce testosteronu. Podávání exogenního testosteronu negativní zpětnou vazbou tlumí tuto osu a je v terapii infertility kontraindikováno (7, 16). Farmakoterapii rozdělujeme na empirickou a hormonální.

Důležitým faktem je i průměrná délka spermatogeneze činící 74 dnů. Každá změna a tedy i efekt terapie se projeví na spermiogramu s odstupem minimálně 3 měsíců. Momentálně neexistuje světový konsenzus doporučující časování či frekvenci opakování spermiogramu a hormonálního vyšetření od začátku terapie. Nejčastěji se tedy provádí každých 3–6 měsíců (2). Při rozhovoru nesmíme zapomenout pacienta informovat o skutečnosti, že farmakoterapie je dlouhodobá a není ve 100 % případech úspěšná.

Antioxidanty

Jedním ze spouštěcích faktorů apoptózy spermií je výskyt volných kyslíkových radikálů. U idiopatických infertility můžeme začít s empirickou antioxidační terapií (vitamin C, E, B₁₂, D, koenzym Q10, kyselina listová, zinek, selen). K dispozici je řada komerčně vyráběných směsí vitaminů a antioxidantů. Tolerance těchto přípravků je obecně velmi dobrá. Přesto, že při podávání antioxidantů může dojít ke zlepšení parametrů spermiogramu, je jejich efekt v léčbě idiopatické infertility dle aktuálních studií a doporučení EAU guidelines sporný (17, 18).

Inhibitory aromatázy

Inhibitory aromatázy (např. anastrozol, letrozol) představují v současnosti off-label terapii. Tato léčba může být indikována při nízkém poměru testosteron/estradiol. Estradiol zpětnovazebně tlumí produkci FSH a LH. Dle dostupných studií terapie zvyšuje endogenní produkci testosteronu, signifikantně zlepšuje hormonální profil a produkci spermií, ke stanovení jednoznačných závěrů je však třeba dalších prospektivních studií (19). Doporučená dávka anastrozolu pro off-label léčbu mužské infertility je 1 mg denně. Nežádoucí účinky léčby jsou nejčastěji snížení libida u méně než 5 % pacientů a u 7 % pacientů přechodné zhoršení jaterních testů nebo dočasné gastrointestinální obtíže či deprese. Délka léčby je individuální, v průměru se doporučuje terapie o délce 3–6 měsíců. Riziko vzniku osteoporózy a trombózy sledujeme při dlouhodobém užívání (20, 21).

Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) blokují inhibiční vliv es-

trogenů v hypothalamu, a tedy stimulují vylučování gonadoliberinu vedoucí ke zvýšení spermatogeneze. Role tamoxifenu či klomifenu citrátu v léčbě idiopatické mužské infertility je momentálně dle dostupných studií a EAU guidelines sporná (2, 22). Perorální tamoxifen se primárně používá jako adjuvantní terapie u karcinomu prsu. Tamoxifen v dávce 10–20 mg denně indikujeme u idiopatické infertility u mužů s nízkou hladinou testosteronu při nízké nebo normální hladině gonadotropinů. Naopak při vysokém LH a FSH je terapie tamoxifenem neúčinná. Trvání terapie je individuální – dle četných studií ideálně nejméně 3–6 měsíců (23, 24). Všeobecně je terapie tamoxifenem mužskou populací dobře tolerovaná. Dle SPC mezi časté nežádoucí účinky patří přechodná anémie, retence tekutin, nauzea či zvýšené riziko vzniku katarakty (25).

Hormonální terapie

Hormonální terapii indikujeme při sekundárním, tedy hypogonadotropním hypogonadismu. Standardně se doporučuje nejdříve subkutánně podávat **lidský choriový gonadotropin** (hCG). Počáteční dávkování 250 IU 2× týdně je možno navýšit až na 2 000 IU 2× týdně při normalizaci hladiny testosteronu. Kontraindikován je při podezření na nádor prsu, prostaty, hypofýzy či při aktivním tromboembolickém onemocnění. Mezi časté nežádoucí účinky patří bolesti hlavy či gynekomastie (26). Při nedosažení koncepce opakujeme spermiogram každé 3 měsíce. Při neobnovení spermatogeneze lze přidat preparát FSH v dávce 75–150 IU 3× týdně. Pozitivním prognostickým faktorem je vyšší testikulární objem (2, 16). U hypogonadismu při hyperprolaktinemii je nutná terapie základního onemocnění příslušným specialistou, nejčastěji endokrinologem – u prolaktinomu se používají krátkodobé či dlouhodobé působící dopaminergní agonisté.

Recentně roste procento infertilních mužů s anamnézou abúzu anabolických steroidů – v první fázi je vždy nutné vysazení anabolik a s časovým odstupem, většinou je udáváno minimálně 6 měsíců, můžeme zvážit terapii SERM či inhibitory aromatázy (27).

Závěr

Mužská infertility není ani v současnosti kompletně objasněná. Důležitá je trpělivost lékaře a také neplodného páru při celém procesu.

Léčba každého infertilního muže musí být založená na správné diagnostice. Farmakologická léčba má za cíl předejít operační léčbě, smysl však má i tehdy, když patospermie i přes terapii

přetrvá. Medikamentózní terapií totiž zlepšujeme podmínky pro úspěšný chirurgický odběr spermií z varlete či nadvarlete pro metody asistované reprodukce.

LITERATURA

- Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, et al. Male infertility. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):1-22.
- Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *European Urology*. 2021;80(5):603-620.
- Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, et al. Male infertility due to testicular disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(2):e442-459.
- Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, et al. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021;53(1):e13617.
- Uroweb – European Association of Urology [Internet]. [cited 2024 May 4]. MALE INFERTILITY – Uroweb. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-infertility>.
- Zveřina J. Poruchy mužské plodnosti. *Urol. pro praxi*. 2010;11(4):196-199.
- Kubiček V. Léčba neplodného muže. *Urol. pro praxi*. 2017;18(4):170-177.
- Kubiček V. Léčba neplodného muže: při správné indikaci má lepší výsledky než asistovaná reprodukce | Aktualita z medicíny | Terapie [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://www.terapie.digital/terapie/medicina/lecba-neplodneho-muze-pri-spravne-indikaci-ma-lepsi-vysledky-nez-asistovana-reprodukce.html?authToken=null#>.
- Boitrelle F, Shah R, Saleh R, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1368.
- Alahmar AT, Singh R, Palani A. Sperm DNA Fragmentation in Reproductive Medicine: A Review. *J Hum Reprod Sci*. 2022;15(3):206-218.
- Zambrano Serrano CA, Carvajal Obando A. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020;44(5):321-327.
- Kazmi SRH, Can AS. Luteinizing Hormone Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562219/>.
- Gunes S, Esteves SC. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia* [Internet]. 2021 Feb [cited 2024 May 20];53(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13586>.
- Bieniek JM, Lapin CD, Jarvi KA. Genetics of CFTR and male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1391-1400.
- Mann U, Shiff B, Patel P. Reasons for worldwide decline in male fertility. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3):296-301.
- Novák J. Reprodukční medicína nejen pro urology. *Maxdorf Jessenius*; 2023: 162 p.
- Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1769.
- Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2020;113(3):552-560.e3.
- Del Giudice F, Busetto GM, De Berardinis E, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*. 2020;22(4):360-367.
- Turjap M, Král R, Juřica J. Anastrozole – off-label use in men. *Prakt Lékáren*. 2023;19(1):11-14.
- SPC ANASTROZOL VIATRIS 1MG Potahovaná tableta. (2024). Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 15.05.2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0279200.
- Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(12):1517-1525.
- Sadeghi S, Reza Talebi A, Shahedi A, et al. Effects of different doses of tamoxifen on the sperm parameters and chromatin quality in mice: An experimental model. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(4):279-286.
- Methorst C, Faix A, Huyghe E. [Medical treatments for male infertility]. *Prog Urol*. 2023;33(13):653-680.
- SPC TAMOXIFEN EBEWE 20MG Tableta. (2024). Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 15.05.2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0032001.
- SPC BREVACTID 1500IU Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. (2024). Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 15.05.2024]. Available from: <https://mediately.co/cz/drugs/Ah1GxW1ZTCgzVZLocrWT0UU2TQX/brevactid-1500iu-prasek-a-rozpoustedlo-pro-injekcni-roztok>.
- Esposito M, Salerno M, Calvano G, et al. Impact of anabolic androgenic steroids on male sexual and reproductive function: a systematic review. *Panminerva Med*. 2023;65(1):43-50.