

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL NA SPOLNO FUNKCIJO IN PLODNOST PRI MOŠKIH

ADVERSE DRUG EFFECTS ON MALE SEXUAL FUNCTION AND FERTILITY

AVTORICI / AUTHORS:

Maruša Cvek, mag. farm.

Barbara Koder, mag. farm., spec. klin. farm.

*Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Neželeni učinki zdravil (NUZ) so pomemben dejavnik tveganja za namerno nesodelovanje pri zdravljenju z zdravili (1). Kadar govorimo o vplivu zdravil na spolno funkcijo pri moških, je težava zaradi psihosocialnih razlogov lahko pogosteje spre-

POVZETEK

V prispevku so podrobno opisani primeri zdravilnih učinkovin, s katerimi se v lekarniški praksi pogosteje srečujemo v povezavi z neželenimi učinki na spolno funkcijo pri moških. Najpogosteje se neželeni učinki odražajo kot erektilna disfunkcija, vendar lahko zdravila na spolno funkcijo vplivajo tudi z drugimi manj znanimi mehanizmi, kot so npr. zmanjšanje libida ter ejakulacijske motnje. Pri obravnavi potencialnih neželenih učinkov je potrebno upoštevati, da so bolnikove težave lahko tudi posledica osnovnega obolenja.

Zdravila lahko na spermatogenezo vplivajo po različnih, trenutno še ne dobro poznanih mehanizmih, zato je klinični vpliv velikokrat nejasen. Kadar pri moškem ni jasnega vzroka za neplodnost, je smiselno pomisliti tudi na vpliv zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, neplodnost, spermatogeneza

ABSTRACT

In the following article we describe examples of drugs that we frequently encounter in pharmacy practice that are related to adverse effects on male sexual function. These adverse effects are mainly reflected as erectile dysfunction, but drugs can also affect sexual function through other less known mechanisms, such as reduced libido and ejaculation disorders. When dealing with potential adverse effects it is important to consider that patients' problems may be the result of an underlying disease.

Drugs can influence spermatogenesis through various, not yet well-known mechanisms, so the clinical effect is often unclear. If the cause of male infertility is unclear, it is reasonable to consider the possible influence of drug therapy.

KEY WORDS:

erectile dysfunction, ejaculatory disorders, infertility, spermatogenesis

gledana ali prikrita. Možne strategije pri soočanju s problemom so tri: zmanjšanje odmerka zdravila, zamenjava zdravila za takšnega z manj izrazitim vplivom na spolno funkcijo ali dodatek novega zdravila, ki zmanjša simptome spolne disfunkcije (2). Vpliv zdravil na plodnost je problematičen v pri-

ALI STE VEDELI?

- *Sladkorna bolezen je pomemben dejavnik tveganja za razvoj erektilne disfunkcije, na kar lahko v zgodnji fazi značilno vpliva intenziven pristop k uravnavanju glikemije in drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja.*
- *Kljub temu, da SSRI zelo pogosto povezujemo z NUZ na spolno funkcijo pri moških, imajo lahko vlogo pri zdravljenju prezgodnje ejakulacije.*

meru težav z zanositvijo. V večini primerov so učinki zdravil na spermatogenezo in spolno funkcijo reverzibilni ter izzvenijo po ukinitvi zdravljenja z zdravilom (3).

2 ZDRAVILNE UČINKOVINE IN NJIHOV VPLIV NA SPOLNO FUNKCIJO

Motnje spolne funkcije pri moških v grobem razdelimo na težave, povezane z zmanjšanjem spolne želje (libida), erektilno disfunkcijo (ED) ter motnje ejakulacije. Zdravila lahko pri moških povzročajo različne spolne motnje, čeprav pogosto zmotno govorimo zgolj o vplivu na ED (4). Povzročajo tudi priapizem (resen NUZ v smislu nehotene podaljšane erekcije), odsotnost orgazmov ali boleče orgazme pri moških (2, 5). Zaradi vpliva zdravil na ravnovesje med androgenimi in estrogenimi hormoni se pri moških lahko pojavi ginekomastija (proliferacija žleznega tkiva v dojki). Zdravila z znanim možnim vplivom na ginekomastijo so npr. spiro-nolakton, antiandrogeni, zaviralci testosteron-5 α -reduktaze (zaviralci 5 α -reduktaze) (6). Kot zelo redek NUZ je ginekomastija opažena tudi pri učinkovinah, pri katerih nanjo ne pomislimo. Primer so potentni statini, ki lahko vplivajo na znižanje ravni testosterona (7, 8).

SLOVARČEK

OLIGOZOOSPERMIJA:
zmanjšana koncentracija semenčic v spermi

KRIPTOZOOSPERMIJA:
v izlivu so prisotne le posamezne semenčice

AZOOSPERMIJA:
popolna odsotnost semenčic v spermi

2.1 ZMANJŠANJE LIBIDA

Izguba spolnega poželenja nastane med drugim zaradi pomanjkanja moških spolnih hormonov (testosterona) ter dopamina. Zmanjšanje libida je tako bolj značilen NUZ z vplivom na centralni živčni sistem (CŽS) (3, 4). Primer so antipsihotiki, ki na spolno funkcijo vplivajo z močno blokado dopaminskih receptorjev ter hiperprolaktinemijo, kar še dodatno zavira izločanje dopamina v CŽS (9). Atipični antipsihotiki (zlasti aripiprazol, kvetiapin in olanzapin) imajo v primerjavi s klasičnimi (npr. klorpromazin, haloperidol, sulpirid) nižjo incidenco NUZ na spolno funkcijo (3). Zmanjšanje libida lahko povzročajo še selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – posredno zaviranje izločanja dopamina), opioidni analgetiki (kronična uporaba zmanjša koncentracijo testosterona), antiandrogeni (nesteroidni – bicalutamid, flutamid so z vidika NUZ ugodnejši kot steroidni – ciproteron acetat), zaviralci 5 α -reduktaze (finasterid, dutasterid) ter tudi zloraba snovi z vplivom na CŽS (alkohol, rekreacijske droge) (3, 10). Kronična uporaba alkohola v količini 40 g dnevno (približno tri pijače) ali več prav tako zmanjša nastajanje testosterona (11).

2.2 EREKILNA DISFUNKCIJA

Ocenjujejo, da je 25 % primerov ED posledica uporabe zdravil. Ugotavljanje vzročne povezave med zdravili in ED ovira dejstvo, da je etiopatogeneza ED pri večini bolnikov večfaktorska, pogosta je npr. v sklopu metabolnega sindroma in je neposredni znak endotelne žilne okvare, zato je hkrati tudi pomemben zgodnji napovedni dejavnik tveganja za kardiovaskularni dogodek (10). Ob normalni erekciji ima preko relaksacije gladkih mišic v žilah penisa pomembno vlogo dušikov oksid, katerega koncentracija je znižana pri kadilcih ter osebah s sladkorno boleznijo ter s pomanjkanjem testosterona. Zdravila, ki jih najpogosteje povezujemo z ED, so: antidepresivi, antihipertenzivi (spiro-nolakton, tiazidni diuretiki, antiadrenergiki s centralnim delovanjem – klonidin, metildopa), antipsihotiki in nekatere druge starejše zdravilne učinkovine, ki niso več pogoste v klinični praksi (ketokonazol, cimetidin) (10).

2.3 MOTNJE EJAKULACIJE

Motnje ejakulacije so heterogena skupina motenj, ki vključuje prezgodnjo ejakulacijo (ejakulacija pred ali v prvi minuti po vaginalni penetraciji), zakasnjeno ejakulacijo (za ejakulacijo potrebna dolgotrajna spolna stimulacija), retrogradno



ejakulacijo, anejakulacijo ter anorgazmijo. V to kategorijo uvrščamo tudi boleče orgazme (t. i. Peyronijevo bolezen). Do retrogradne ejakulacije (ejakulacije v sečni mehur) najpogosteje pride po operativnem zdravljenju benigne hiperplazije prostate (BHP), anejakulacija pa je povezana z radikalno prostatektomijo. Z anorgazmijo ter zakasnjeno ali odsotno ejakulacijo so od zdravil pogosto povezani anti-depresivi (zlasti SSRI), z retrogradno ali odsotno ejakulacijo pa nekateri antagonistni adrenergičnih receptorjev α_1 (npr. tamsulozin) (3, 10).

V nadaljevanju so natančneje opisani obravnavani NUZ izbranih farmakoloških skupin (antidepresivi, antihipertenzivi ter zdravila za zdravljenje BHP).

2.4 ANTIDEPRESIVI

Vzročna povezanost depresije in spolne disfunkcije je pogosto otežena, saj je spolna disfunkcija simptom depresije, hkrati pa je depresija lahko posledica psihosocialne stiske, ki jo spolna disfunkcija povzroči (12). Z NUZ na spolno funkcijo najpogosteje povezujemo SSRI in triciklične anti-depresive (TCA). Okrepljen prenos serotonina ter posredni zaviralni učinki na izločanje dopamina v CŽS lahko vodijo

predvsem do zmanjšanja libida, anorgazmije ter zakasnjene ejakulacije (celo anejakulacije) ob zdravljenju s SSRI (3). SSRI (zlasti paroksetin) imajo tako lahko tudi vlogo pri obravnavi/zdravljenju prezgodnje ejakulacije (11). V Sloveniji je uradno za zdravljenje prezgodnje ejakulacije sicer indiciran dapoksetin, ki je po mehanizmu delovanja močan SSRI. Dapoksetin se odmerja po potrebi, približno 1 do 3 ure pred spolnim odnosom (13).

Antidepresivi (AD) z manj izrazitim vplivom na serotoninški sistem (npr. bupropion) ne vplivajo na spolno funkcijo, zato so pri spolnih motnjah antidepresivi izbora, saj lahko celo izboljšajo spolno funkcijo (14, 15). Preglednica 1 navaja predvideno stopnjo vpliva AD na spolno funkcijo v splošni populaciji (vir ne zajema le moških) (14).

Opazovalne študije ocenjujejo visoko incidenco pojava spolnih motenj ob uporabi SSRI (npr. v študiji STAR*D na 1473 pacientih, zdravljenih s citalopramom, je 54 % zdravljenih opisovalo ↓ libida, 36 % anorgazmijo) (16). Zamenjava SSRI znotraj skupine lahko omili težave, saj so med učinkovinami možne individualne razlike. Najvišja incidenca NUZ je zaradi dodatnega zaviranja nastajanja dušikovega oksida pričakovana pri paroksetinu (podoben mehanizem je značilen tudi za predstavnika zaviralca ponovnega priv-

Preglednica 1: Neželeni učinki antidepresivov na spolno funkcijo (14).

Table 1: Adverse effects of antidepressants on sexual dysfunction (14).

Skupina antidepresivov	Učinkovina	Spolna disfunkcija (NUZ)
SSRI	citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin	3+
	paroksetin	4+
atipični	agomelatin	0 do 1+
	bupropion	0
	mirtazapin	1+
SNRI	duloksetin	1+
	venlafaksin	3+
serotoninški modulatorji	trazodon	1+ *
	vortioksetin	1+
triciklični, tetraciklični AD	amitriptilin	3 do 4+
	maprotilin	<i>ni podatka</i>

Skala: 0 ni učinka; 1+ blago; 2+ nizko; 3+ srednje; 4+ visoko;

* redko povezan s priapizmom (nujno stanje)

Okrajšave: SSRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, NUZ – neželeni učinek zdravil, AD – antidepresivi

zema serotoninina in noradrenalina – venlafaksin). V prvi stopnji po uvedbi SSRI je priporočeno počakati na morebitno spontano remisijo NUZ (2–8 tednov) oz. znižati odmerek, v kolikor je to v okviru zdravljenja možno (14). Pomembno je poznavanje stanja spolne funkcije pred uvedbo zdravila. Nadaljnji ukrepi so odvisni od učinkovitosti AD in izraženosti neželenega vpliva na spolno funkcijo. Če je mogoče, je ob poslabšanju spolne funkcije po uvedbi SSRI smiselna zamenjava za AD z nižjo pričakovano incidenco NUZ npr. bupropion, mirtazapin, vortiooksetin, agomelatin, ki pa mora potekati previdno s priporočenimi shemami menjave, upoštevajoč bolnikova pridružena obolenja. Manj pogost NUZ na spolno funkcijo pričakujemo tudi pri moklobemidu, uporaba katerega se v klinični praksi sicer zmanjšuje (3, 14).

2.5 ANTIHIPERTENZIVI

Pri osebah z arterijsko hipertenzijo je prevalenca spolne disfunkcije v primerjavi s splošno populacijo višja in predstavlja pomemben zgodnji kazalec okvare žilja. Vpliv osnovnega obolenja tako lahko oteži jasno vzročno povezanost z antihipertenzivi (3, 17). Značilneje spolno disfunkcijo preko različnih mehanizmov poslabšajo starejši antihipertenzivi: spironolakton, tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid, klorotalidon), neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev β (propranolol, karvedilol), centralno delujoča zdravila (klonidin, metildopa) ter verapamil (18–21). V primeru s spironolaktonom povzročene ED (antiandrogene lastnosti) je ob oprijemljivi indikaciji smiselni poskus zamenjave za eplereon (3). Pri zaviralcih kalcijevih kanalčkov je malo poročil o NUZ na spolno funkcijo, izjema je impotenca po verapamilu (v ozadju gre za hiperprolaktinemijo) (20). Prav tako je malo poročil o NUZ na spolno funkcijo pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) (3).

Kardioselektivni zaviralci β_1 (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) imajo manjši vpliv na pojav ED, saj je za NUZ odgovorno zaviranje relaksacije gladkih mišic kavernoznih teles preko receptorjev β_2 . Ob tem je potrebno upoštevati, da se z večanjem odmerka zaviralca β_1 selektivnost manjša. Vazodilatacijski selektivni zaviralci β_1 (nebivolol) pa imajo preko sproščanja dušikovega oksida lahko celo ugodne učinke na spolno funkcijo (3).

V literaturi so opisani koristni učinki antagonistov angiotenzinskih receptorjev AT1 (sartanov) na izboljšanje endotelne funkcije žilja, zato spadajo med antihipertenzive izbora pri spolno aktivnih moških (3, 17). Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije iz leta 2018 se nevtrarno opredelijo do uporabe sartanov (kot zdravilo izbora ena-

kovredno z zaviralci ACE, kalcijevimi antagonistami ter vazodilatacijskimi zaviralci β), seveda pa je ob izboru zdravila bistveno upoštevanje tudi ostalih indikacij (17).

2.6 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 (antagonisti α_1) neposredno ne povzročajo ED, pač pa zaradi zmanjšanja krčenja gladkih mišic urinarnega trakta ter zmanjšanja mišičnega tonusa vratu mehurja pogosto povzročajo ejakulacijske motnje (retrogradna ejakulacija, anejakulacija). Ob pojavu ejakulacijskih motenj je smiselna zamenjava zdravila znotraj skupine antagonistov α_1 (3). Pri manj selektivnih antagonistih α_1 (npr. doksazosin, terazosin) je opisana nižja incidenca ejakulacijskih motenj v primerjavi s tamsulozinom (3, 22, 23).

Zaviralci testosteron-5 α -reduktaze (finasterid, dutasterid) zaradi antiandrogenega učinka z visoko mero dokazov povzročajo zmanjšanje libida, ED ter redkeje tudi ejakulacijske motnje (11). Tovrstne težave lahko sicer povzročata tudi BHP, kar izkazuje primerjava incidence pojava dveh najbolj značilnih NUZ v 1. in 2. letu zdravljenja z dutasteridom (podatki na osnovi kliničnih preizkušanj). O impotenci je v 1. letu zdravljenja poročalo 6 % bolnikov, v 2. letu zdravljenja pa 1,7 % bolnikov. O zmanjšanem libidu v 1. letu zdravljenja je poročalo 3,7 % bolnikov, v 2. letu pa 0,6 % bolnikov (24).

2.7 ZDRAVLJENJE SPOLNE DISFUNKCIJE Z ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5

V primeru, da zdravljenja z zdravilom, ki povzroča NUZ na spolno funkcijo, ni možno zamenjati ali prilagoditi, se v praksi pogosto poslužujemo uvedbe dodatnega zdravila. V večini primerov so ob ED prvi izbor zdravila iz skupine zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5): sildenafil, vardenafil, tadalafil in avanafil, ki so podobno učinkovita, razlikujejo pa se v nastopu in trajanju učinka (10). V primeru neodzivnosti na peroralna zdravila je zdravilo drugega izbora alprostadil, ki se aplicira intrakaverno (3). Zaviralci PDE5 so učinkoviti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Previdno se lahko uporabljajo tudi pri bolnikih z večkratno antihipertenzivno terapijo ob pozornosti na kardiovaskularno ogroženost (zdravljenje odsvetovano pri nestabilnih bolnikih s hudo srčno-žilno ogroženostjo in neurejeno arterijsko hipertenzijo) ter na potencialne interakcije (17).



Zaviralci PDE5 so kontraindicirani pri sočasnem zdravljenju z nitrati, saj kombinacija lahko vodi do hude hipotenzije. Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi tudi med sočasnim zdravljenjem z zaviralci PDE5 in antagonisti α_1 (terazosin, doksazosin, tamsulozin). Potrebna je velika mera previdnosti (najnižji priporočeni odmerki, spremljanje). Manj izrazita interakcija je zaradi večje selektivnosti pričakovana pri tamsulozinu. Priporoča se, da je bolnik pred uvedbo zaviralca PDE5 na stabilnem odmerku antagonista α_1 ter da prejme nižji začetni odmerek (npr. 25 mg sildenafil) (11, 25).

Ob sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, makrolidi, azolni antimikotiki) so plazemske koncentracije zaviralcev PDE5 pomembno povišane, kar lahko vodi do izrazitejših NUZ. Skladno s povzetkom temeljnih značilnosti zdravila (SmPC) za sildenafil je sočasna uporaba z ritonavirjem, ki je zelo močan zaviralec, odsvetovana (potencialno tudi pri močnih zaviralcih, kot sta ketokonazol in itrakonazol), ob ostalih zaviralcih CYP3A4 pa se svetuje 25 mg začetni odmerek (25).

3 VPLIV ZDRAVIL NA PLODNOST PRI MOŠKIH

Nekatera zdravila in rekreacijske droge lahko prek različnih mehanizmov vplivajo tudi na posamezne faze nastajanja semenčic in posledično na plodnost pri moških. Z motnjami sistema za regulacijo hormonov (hipotalamo-hipofizna os) lahko posegajo v endokrino funkcijo testisov, kar povzroči padeč testosterona ter vpliva na proizvodnjo semenčic (3, 26). Vsaka učinkovina, ki škodi spermatogonijem, Sertolijevim ali Leydigovim celicam ter povzroča škodljive spremembe v mikrookolju testisov ali obmodka, lahko vpliva na procese spermatogeneze. Kakovost semena je lahko prizadeta tudi pri znižani vrednosti ščitničnih hormonov v krvi ter pri spremenjeni koncentraciji prolaktina, kar sta lahko neželena učinka več zdravil (26).

Podatke o vplivu zdravil na plodnost najdemo v SmPC v poglavju 4.6 *Plodnost, nosečnost in dojenje* ter 5.3 *Predklinični podatki o varnosti*. Neželeni učinki zdravila, povezani s plodnostjo, ter njihova pogostost, so navedeni v poglavju 4.8 *Neželeni učinki, motnje reprodukcije in dojk*.

V večini primerov so učinki zdravil na spermatogenezo in spolno funkcijo reverzibilni ter izzvenijo po ukinitvi zdravljenja z zdravilom (3). Izjema so nekateri citostatiki, ki lahko povzročijo ireverzibilno neplodnost, zato se pred pričetkom

zdravljenja pri moških, ki želijo spočeti otroka, priporoča shranjevanje sperme z zamrznitvijo (3, 27, 28). V preglednici 2 so zbrane skupine učinkovin, ki vplivajo na plodnost pri moških, pogostnost NUZ in njihova reverzibilnost. Med alkilirajočimi citostatiki so zbrani le takšni, ki se lahko izdajajo na recept v lekarnah, ter imajo dostopen SmPC, ki je osnovni vir zbranih podatkov v preglednici.

3.1 ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI

Alkilirajoči citostatiki lahko pri moških poškodujejo tako zarodne celice kot tudi podperne Sertolijeve celice, kar vodi v hudo oligozoospermijo ali azoospermijo, ki se običajno pojavi takoj po končanem ciklu kemoterapije. Zaradi sposobnosti tvorbe navzkrižnih vezi med molekulami DNK azoospermija lahko traja dlje časa (40). Obseg NUZ je odvisen od same učinkovine ter njenega odmerka ter starosti pacienta oziroma stanja funkcije spolne žleze v času zdravljenja (27, 41).

3.2 ANDROGENI

Hormonsko zdravljenje s testosteronom zavira povratno zvezo med hipotalamusom, hipofizo in testisi ter vodi v hipogonadotropni hipogonadizem (3). Vsa zdravila, ki vsebujejo moške hormone ali njihove derivate, lahko zmanjšajo proliferacijo in/ali zorenje semenčic ter zavirajo spermatogenezo in delovanje testisov, kar lahko povzroči oligozoospermijo (40).

3.3 ANTIANDROGENI

Ciproteron acetat je močan antiandrogen, ki kompetitivno zavira vezavo 5 α -dihidrotestosterona na receptor v tarčnih celicah. Centralni antigonadotropni učinek ciproteron acetata zmanjša sintezo testosterona v testisih (3).

3.4 ANTIEPILEPTIKI

Valproat in karbamazepin lahko z vplivom na delovanje membrane spermijev zmanjšata njihovo gibljivost. Specifični od zdravila odvisni NUZ, ki so jih opazili, so vključevali še spremenjeno morfolgijo in zmanjšano število spermijev ter zmanjšan volumen testisov. Karbamazepin neposredno vpliva na zarodne celice, kar povzroča večje število nekrotičnih zarodnih celic (3, 26). Pri uporabi valproata obstajajo zelo redka poročila o motnjah plodnosti pri moških in ne-normalni spermatogenezi (33).

Preglednica 2: Učinkovine, ki vplivajo na plodnost pri moških, neželeni učinki na plodnost ter njihova reverzibilnost (24, 27–39).
Table 2: Drugs that influence male fertility, adverse effects pertaining fertility and reversibility of these effects (24, 27–39).

UČINKOVINA	NEŽELENI UČINEK ZDRAVILA VPLIV NA PLODNOST	REVERZIBILNOST VPLIVA NA PLODNOST
alkilirajoči citostatiki*		
ciklofosamid	zavira spermatogenezo (27)	ireverzibilno pri nekaterih bolnikih (27)
klorambucil	NEZNANA POGOSTOST: azoospermija (28)	ni podatka (28)
melfalan	NEZNANA POGOSTOST: azoospermija vpliva na spermatogenezo (29)	lahko ireverzibilno (29)
temozolomid	genotoksičnost (30)	možna ireverzibilna neplodnost (30)
androgeni		
testosteron	zaviranje spermatogeneze (31) pojav azoospermije v 4 mesecih po pričetku zdravljenja (3)	reverzibilno (31) povrnitev parametrov sperme v običajno stanje v 3–7 mesecih po prenehanju zdravljenja (3)
antiandrogeni		
ciproteronacetat	ZELO POGOSTO: zaviranje spermatogeneze (32), zmanjšanje parametrov semenske tekočine (3)	reverzibilno povrnitev v 6–22 tednih po prenehanju zdravljenja (3)
antiepileptiki		
valproat	REDKO: moška neplodnost (33)	reverzibilno (33)
karbamazepin	ZELO REDKO: nenormalna spermatogeneza (z zmanjšanim številom in/ali gibljivostjo semenčic) (34)	ni podatka (34)
imunosupresivi		
sirolimus	poslabšanje parametrov semenske tekočine: število, gibljivost in morfologija (3, 35) zmanjšana serumska koncentracija testosterona (3)	v večini primerov reverzibilno (35)
metotreksat	vpliv na spermatogenezo, REDKO: oligozoospermija ZELO REDKO: neplodnost (36)	reverzibilno (36)
opioidi		
metadon	zmanjšana serumska koncentracija testosterona, zmanjšana plodnost pri dolgotrajni uporabi (37)	ni podatka (37)
protivnetna zdravila		
sulfasalazin	OBČASNI: reverzibilna oligospermija, reverzibilna neplodnost pri moških (38), zmanjšani parametri semenske tekočine: število, gibljivost in morfologija (3)	reverzibilno (38) v 2–3 mesecih po prenehanju zdravljenja (3)
zaviralci testosteron-5-alfa-reduktaze		
dutasterid	poslabšanje parametrov semenske tekočine: število, količina, gibljivost (24) ni vpliva na morfologijo (3)	ni podatka (24)
finasterid	NEZNANA POGOSTNOST: neplodnost pri moških in/ali slabša kakovost semenske tekočine (39)	reverzibilno v 3–4 mesecih po prekinitvi zdravljenja (3, 39)

Pogostnost neželenih učinkov: zelo pogosti (>1/10), pogosti (med 1/10 do 1/100), občasni (med 1/100 in 1/1000), redki (med 1/1000 in 1/10.000), zelo redki (< 1/10.000)

*zbrani zgoj takšni, ki se lahko izdajajo na Rp v lekarni (Centralna baza zdravil)



3.5 IMUNOSUPRESIVI

Sirolimus povzroča distrofijo semenovodov z reverzibilno spremembo parametrov sperme, za katero je značilno zmanjšano število, gibljivost in morfologija spermijev. Spermatogenezo zavira na ravni spermatogonijev ter na ta način postopoma zmanjšuje število spermatocitov, spermatidov in spermijev (3). Metotreksat vpliva na spermatogenezo, kar lahko povzroči zmanjšanje plodnosti. Ugotovljeno je bilo, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligozoospermijo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo (36).

3.6 OPIOIDI

Zavrtje hipotalamo-hipofizne osi z opioidno inhibicijo gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) ima za posledico zmanjšano izločanje luteinizirajočega hormona (LH) ter padec nivoja testosterona ter spermatogeneze. Pomanjkanje testosterona je bilo zabeleženo pri pacientih, ki so se zaradi odvisnosti od heroina zdravili z metadonom (42).

3.7 PROTIVNETNA ZDRAVILA IN SALICILATI

Kronična uporaba sulfasalazina (več kot 2 meseca) pri nekaterih moških lahko povzroči reverzibilno oligozoospermijo, zmanjšano gibljivost ter spremenjeno morfologijo spermijev (3, 43). Kot alternativa je primerna zamenjava mesalazin, pri katerem je verjetnost za pojav oligozoospermije manjša (3). Acetilsalicilna kislina in redkeje nesteroidni antirevmatiki pri kronični uporabi lahko zmanjšajo kakovost semenske tekočine (zmanjšano število, gibljivost, vitalnost in morfologijo semenčic). Ta zdravila reverzibilno ali ireverzibilno zavirajo encim ciklooksigenazo, ki je odgovoren za sintezo prostaglandinov, ki bi bili lahko vpleteni v nadzor spermatogeneze in steroidogeneze v testisih ter akrosomsko reakcijo spermijev (3, 43). Neželeni učinki so reverzibilni in odvisni od odmerka. Acetilsalicilna kislina v dnevnem odmerku, večjem od 2,6 g, lahko ovira spermatogenezo. Ni pričakovati, da bi se enaki NUZ pojavili tudi pri nizkih odmerkih (npr. pri antiagregacijski terapiji) (43).

3.8 ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV

V posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* ugotovili povezavo med zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot je npr. nife-

dipin) in reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavah semenčic. Posledica tega je lahko slabše delovanje semenčic (44).

3.9 ZAVIRALCI TESTOSTERON-5-ALFA-REDUKTAZE

Zaviralci encima testosteron-5 α -reduktaze zavirajo pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron, ki ima pri vezavi na androgene receptorje v tarčnih celicah močnejšo afiniteto kot testosteron. Padec koncentracije dihidrotestosterona ima za posledico NUZ na parametre sperme in moško reproduktivno funkcijo (3).

4 SKLEP

Posebno pozornost v povezavi z NUZ na spolno funkcijo je potrebno nameniti prepoznavanju slabega sodelovanja pri zdravljenju z zdravili pri bolnikih s kroničnimi obolenji, kot so npr. arterijska hipertenzija, depresija, BHP ... NUZ na plodnost lahko vodijo do začasnih ali trajnih težav z zanositvijo. Podrobnosti o učinkih zdravil na spermatogenezo pri ljudeh v glavnem primanjkuje, mehanizmi pogosto niso znani, klinični vpliv številnih ugotovitev pa trenutno ni jasen, zato so potrebne nadaljnje raziskave ter predvsem skrbno poročanje NUZ v obdobju po prihodu zdravil na trg.

Vloga lekarniškega farmacevta ni le strokovna podpora zdravniku v smislu optimizacije terapije ter predloga ustreznih alternativ zdravljenja ob pojavu NUZ na spolno funkcijo, pač pa je ključen pogovor z bolnikom, pri čemer moramo veliko pozornost nameniti ustrezni komunikaciji, še zlasti v primerih, ko so bolnikove težave lahko tudi posledica obolenja samega.

5 LITERATURA

1. Devine F, Edwards T, Feldman SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective. *Patient Preference Adherence*. 2018; 12: 129–133.
2. Fecik SE. Drug-induced sexual dysfunction. *Medical Update for Psychiatrists*. 1998;3:6 176–181.

3. Semet M, Paci M, Saias Magnan J, Metzler-Guillemain, Boissier R, Lejeune H. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017; 5: 640–663.
4. UpToDate podatkovna baza. Evaluation of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve april 2020 [cited 2020 julij 7. Available from: <https://www.uptodate.com>.
5. Medscape podatkovna baza. Priapism. [Internet].; Datum zadnje posodobitve december 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/437237-overview>
6. UpToDate podatkovna baza. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia. [Internet].; Datum zadnje posodobitve februar 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
7. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sorvasta. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila december 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: <http://www.cbz.si>.
8. Sceldon CS, Carleton B, Brophy MJ, Sodhi M, Etminan M. Statin medications and the risk of gynecomastia. [Internet].; Oct 2018 [cited 2020 september 16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923212/>
9. Montejo A, Montejo L, Navarro - Cremades F. Sexual Side-Effects of Antidepressant and Antipsychotic Drugs. [Internet].; Nov 2015 [cited 2020 julij 7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26382168/>.
10. UpToDate podatkovna baza. Overview of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve januar 2020 [cited 2020 julij 7. Available from: www.uptodate.com.
11. UpToDate podatkovna baza. Treatment of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve april 2020 [cited 2020 julij 8. Available from: www.uptodate.com.
12. Lučovnik M., Prokšelj T. Komorbidnost depresije in spolne disfunkcije pri pacientih ambulate za zdravljenje spolnih motenj. *Med Razgl*. 2006; 45: 49–55.
13. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Priligy. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila januar 2019 [cited 2020 september 18. Available from: <http://www.cbz.si>
14. UpToDate podatkovna baza. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. [Internet].; Datum zadnje posodobitve oktober 2019 [cited 2020 julij 14. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
15. Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
16. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(7).
17. Slovensko zdravniško društvo. Zbornik združenja za arterijsko hipertenzijo. In *Strokovni sestanek*; 27; 2018; Ljubljana. p. 70–71.
18. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Aldactone. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila junij 2020 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>.
19. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Coryol. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2018 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si>
20. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Lekoptin. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila julij 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>.
21. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Co - Nebilet. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila januar 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>
22. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Cardura XL. [Internet].; Datum zadnje posodobitve oktober 2019 [cited 2020 julij 15. Available from: <http://www.cbz.si/>.
23. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Omnic Ocas. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2015 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>.
24. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Avodart. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila julij 2018 [cited 2020 julij 15. Available from: <http://www.cbz.si/>.
25. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Vizarsin. [Internet].; [cited 2020 julij 15. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizarsin-epar-product-information_sl.pdf.
26. Brezina P, Yunus F, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility. *J Reprod Infertil*. 2012; 13(1): 3–11.
27. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Endoxan. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2020 [cited 2020 junij 25. Available from: <http://www.cbz.si/>.
28. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leukeran. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2018 [cited 2020 junij 25. Available from: <http://www.cbz.si/>.
29. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Alkeran. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila marec 2019 [cited 2020 september 23. Available from: www.cbz.si/.
30. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Temodal. [Internet].; [cited 2020 september 23. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_sl.pdf.
31. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Androtop. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2020 [cited 2020 junij 25. Available from: <http://www.cbz.si/>.
32. Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Androcur. [Internet].; Datum zadnje revizij besedila november 2017 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>.
33. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Depakine chrono. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila november 2019. [cited 2020 junij 25. Available from: <http://www.cbz.si/>.
34. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tegretol. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila februar 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: <http://www.cbz.si/>.
35. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rapamune. [Internet].; [cited 2020 junij 25. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_sl.pdf.
36. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metotrexat Ebewe. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila september 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: <http://www.cbz.si/>.
37. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metadonijev klorid Alkaloid-INT. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila marec 2018. [cited 2020 junij 27. Available from: <http://www.cbz.si/>.
38. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sulfasalazin Krka. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila oktober 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: <http://www.cbz.si/>.
39. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prostide. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: <http://www.cbz.si/>.
40. Ding J, Shang X, Zhang Z, Jing H, Shao J, Fei Q, et al. FDA - approved medications that impair human spermatogenesis. *Oncotarget*. 2017; 8: 10714–10725.



41. UpToDate podatkovna baza. *Effects of cytotoxic agents on gonadal function in adult men.* [Internet].; Datum zadnje posodobitve november 2019 [cited 2020 junij 27. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
42. Fronczak C, Kim E, Barqawi A. *The insults of Illicit drug use on male fertility.* *Journal of Andrology.* 2012; 33 (4): 515–528.
43. Bermas B, Ziff M. *Paternal safety of anti-rheumatic medications.* *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and gynaecology.* 2020; 64: 77–84.
44. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adalat Oros.* [Internet].; Datum zadnje revizije besedila december 2018. [cited 2020 junij 27. Available from: <http://www.cbz.si/>.