

А. С. Мятников

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Г. Г. Максименя

Кафедра клинической фармакологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Лекарственные средства из следующих групп: α -1-адреноблокаторы, нейролептики, антидепрессанты, НПВС, сульфаниламиды, антибиотики, антимикотики, противовирусные, гормональные средства, способны оказывать выраженное угнетающее действие на мужскую фертильность. Не во всех случаях данные нежелательные эффекты указаны в инструкциях по применению, что создает опасность применения препаратов без учета их влияния на характеристики спермы и возможность зачатия.

Ключевые слова: фертильность, бесплодие, спермограмма, контрацепция.

Resume. Medicines of the following groups: α -1-adrenergic blockers, neuroleptics, antidepressants, NSAIDs, sulfanilamides, antibiotics, antimycotics, antivirals, hormonal agents can exert expressed suppressive effects on male fertility. These unwanted effects don't pointed in all cases in instructions for use and it's cause a risk of taking medicines without considering their influence on semen characteristics and conception capability.

Keywords: fertility, infertility, spermogram, contraception.

Актуальность. Тенденция к росту мужского бесплодия вызывает интерес к углубленному изучению факторов, угнетающих фертильность мужчин репродуктивного возраста. Одним из факторов являются лекарственные средства, анализ влияния которых позволит более детально определить причины мужского бесплодия, выявить механизмы их воздействия на репродуктивную систему и даст возможность предупредить нежелательные эффекты.

Цель: Выявление групп лекарственных средств, токсичных в отношении мужской фертильности.

Задачи:

1. Нахождение нежелательных эффектов на мужскую фертильность у различных групп препаратов.
2. Определение потенциального механизма влияния препарата на мужскую фертильность.
3. Сравнение соответствия найденных нежелательных эффектов инструкциям по применению препаратов.

Материал и методы. Документальное исследование и статистический анализ материалов научных публикаций и изучение соответствия их инструкциям Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении.

Результаты и их обсуждение. Фертильность - способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство. Мужская фертильность часто сводится к понятию «фертильности сперматозоидов». Однако, в классическом понимании, она включает не только удовлетворительные параметры гамет, но и саму возможность совершения полового акта мужчиной. На мужскую фертильность влияет множество факторов, среди них прием лекарственных препаратов.

Существует множество механизмов воздействия лекарственных средств на различные «мишени» в репродуктивной системе мужчины.

Потенция и либидо:

На саму возможность совершения полового акта могут влиять такие препараты как циметидин и рисперидон. Циметидин благодаря блокированию периферических андрогенных рецепторов может вызывать импотенцию. Помимо этого, увеличивая концентрацию Ca^{2+} в семенной жидкости, он может вызывать снижение жизнеспособности сперматозоидов[7].

Рисперидон, потенцируя эндогенную выработку пролактина, вызывает снижение потенции и подавление сперматогенеза[10].

Эякуляция:

Блокируя α -1-адренорецепторы, расположенные и в стенках семенных пузырьков и семявыносящих протоков, тамсулозин может вызывать расстройства эякуляции, в том числе и так называемую «ретроградную эякуляцию», когда при эякуляции сперма вместо уретры попадает в мочевого пузырь[5].

Подвижность сперматозоидов:

Тетрациклин, как и гентамицин, способен снижать долю подвижных сперматозоидов в эякуляте[6][14]. Однако, в инструкциях к данным препаратам не указаны нежелательные эффекты на репродуктивную систему.

Аномальные формы сперматозоидов:

Практически всегда сперматозоиды аномальных форм обладают низкой жизнеспособностью и не способны к оплодотворению. Эти эффекты таких лекарственных средств, как сульфасалазин, парацетамол, аспирин, кетоконазол, рибавирин, объясняются прямым цитопатическим действием на сперматозоиды[12][2][11]. Но комбинированные препараты парацетамола или ацетилсалициловой кислоты с кофеином оказывают более мягкое воздействие на параметры мужских гамет, что позволяет предположить протективный эффект кофеина[1].

Слияние с яйцеклеткой:

Еще одной мишенью в угнетении мужской фертильности является процесс слияния гамет. Нифедипин и доксициклин за счет ингибирования процесса капацитации – приобретения сперматозоидами способности к оплодотворению в половых путях женщины – могут сделать невозможным слияния сперматозоида и яйцеклетки[15][3].

Количество сперматозоидов:

Механизм действия кетоконазола на мужскую фертильность не выявлен, однако его прием в больших дозах может вызывать снижение количества сперматозоидов в эякуляте и увеличение доли аномальных форм[2].

Гентамицин, ацикловир и рибавирин способны снижать количество мужских половых клеток в сперме за счет ингибирования процессов деления клеток-предшественников сперматозоидов[14][4][11].

Отдельного внимания заслуживает препарат из пигмента хлопчатника – госсипол. Он способен нарушать трофические процессы в клетках, участвующих в

процессе созревания сперматозоидов. Множество исследований его контрацептивных свойств проводилось в Китае. Доля испытуемых с полной азооспермией при приеме этого препарата в течение 2,5 месяцев составляла 98-99%. При этом контрацептивный эффект был весьма длительным и не всегда обратимым после отмены препарата[13]. Исследования с применением малых доз показали зависимость стойкости азооспермии от величины дозы и длительности приема, что позволяло выбрать оптимальную дозу для получения обратимого угнетения сперматогенеза без значительных нежелательных эффектов[9]. Кроме того, у препарата описаны противовирусный и противоопухолевый эффекты[8]. Однако, в 1998 году ВОЗ объявила о недопустимости применения госсипола в качестве мужского орально контрацептива из-за множества нежелательных эффектов в экспериментах среди животных.

Таки образом, различные группы лекарственных средств и определенные их представители в частности влияют на мужскую фертильность через воздействие на одну или несколько «мишеней» (таблица 1).

Таблица 1. Эффекты различных лекарственных препаратов на мужскую фертильность.

Препарат	Эректильная дисфункция	Снижение либидо	Нарушение эякуляции	Подавление сперматогенеза	Снижение количества	Снижение подвижности	Аномальные формы	Ингибирование слияния с яйцекеткой	Жизнеспособность
Циметидин	+			+	+				
Тамсулозин			+		+				
Нифедипин								+	
Рисперидон	+	+							
Парацетамол							+		+
Сульфасалазин					+		+		+
Гентамицин					+	+			
Тетрациклин						+			
Доксициклин								+	
Кетоконазол				+	+		+		
Ацикловир					+				+
Рибавирин					+		+		+
Госсипол				+	+				

Выводы:

1 Препараты из изученных фармакологических групп способны в различной степени угнетать мужскую фертильность.

2 Существуют различные механизмы воздействия лекарственных средств на мужскую фертильность, как связанные, так и разрозненные с механизмом, определяющим основной эффект.

3 В инструкциях не всегда есть упоминания о возможных эффектах на фертильность, что создает угрозу приема препаратов без учета их влияния на репродуктивную способность.

A. S. Miatnikov

ANALYSIS OF THE MEDICINES INFLUENCE ON MALE FERTILITY

Tutor: docent G. G. Maksimenya.

*Department of Clinical Pharmacology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid / Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC и др. // *Fertility and Sterility*. – 1999. – № 71(3). – С. 517-522.
2. An investigation into the effects of ketoconazole on testicular function in Wistar rats / Vawda AI, Davies AG // *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*. – 1986. – № 111(2). – С. 246-251.
3. Antibiotics: effect on cryopreserved-thawed human sperm motility in vitro / King K, Chan PJ, Patton WC и др. // *Fertility and Sterility*. – 1997. – № 67(6). – С. 1146-1151.
4. Effect of acyclovir on the sperm parameters of albino mice / Bairy KL, Kumar G, Rao Y // *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2009. – № 53(4). – С. 327-333.
5. Effects of alfuzosin and tamsulosin on sperm parameters in healthy men: results of a short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. / Hellstrom WJ, Sikka SC // *Journal of Andrology*. – 2009. – № 30. – С. 469-474.
6. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxyllin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro / C A Hargreaves, S Rogers, F Hills и др. // *Human Reproduction*. – 1998. – №13(7). – С. 1878-1886.
7. Histamine-2 Receptor Antagonists and Semen Quality / Saleem A. Banihani // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2016. – № 118. – С. 9-13.
8. Inactivation of human immunodeficiency virus in vitro by gossypol / Polsky B, Segal SJ, Baron PA, и др. // *Contraception*. – 1989. – № 39(6). – С. 579-587.
9. Low dose gossypol for male contraception / Zhi-Ping Gu, Bai-Yong Mao, Yi-Xin Wang и др. // *Asian Journal of Andrology*. – 2000. – № 2. – С. 283-287.
10. Prolactin—A Biomarker for Antipsychotic Treatment Response? / Sri M. Agarwal, Naren P. Rao // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2011. – № 13(4).
11. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans / Pecou S, Moinard N, Walschaerts M и др. // *Fertility and Sterility*. – 2009. – № 91(3). – С. 17-22.
12. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism / Toovey S, Hudson E, Hendry WF и др. // *Gut*. – 1981. – № 22(6). – С. 445-451.
13. The clinical study of gossypol in 8,806 men / China. National Collaborative Team on the Clinical Study of Gossypol as Male Antifertility Drug // *Shengzhi Yu Biyun*. – 1985. – № 5(4). – С. 5-11.
14. The effect of streptomycin, oxytetracycline, tilmicosin and phenylbutazone on spermatogenesis in bulls / A. D. Barth, M. R. Wood // *Pakistan Journal of Biological Sciences*. – 2008. – № 11. – С. 1683-1689.
15. Voltage-dependent calcium channels in mammalian spermatozoa revisited. / Benoff S, Chu

CC, Marmar JL, Sokol RZ и др. // *Frontiers in Bioscience*. – 2007. – № 12(1). – С. 1420-1449.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ