

Důsledky onemocnění covid-19 z pohledu androloga

MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM^{1,2}, MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA^{1,3}

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Urologie a andrologie Gennet, s.r.o., Praha

³Urologie a andrologie Iscare, s.r.o., Praha

Téměř tři roky jsme přímými účastníky pandemie onemocnění covid-19, které ač je sice primárním respiračním onemocněním, ovlivňuje mnoho jiných orgánových systémů včetně reprodukčního. Autoři níže předkládají přehled možných komplikací infekce virem SARS-CoV-2 z pohledu androloga.

Klíčová slova: covid-19, erektilní dysfunkce, sexuální aktivita, mužská neplodnost, vakcíny proti covidu-19.

Consequences of covid-19 as seen by an andrologist

For almost 3 years, we have all been direct participants of covid-19 pandemics. The disease, albeit primarily affects respiratory system, may have a negative impact on many other organ systems including reproductive tract. The authors present an overview of possible complications of SARS-CoV-2 virus infection as seen by an andrologist.

Key words: covid-19, erectile dysfunction, sexual activity, male infertility, covid-19 vaccines.

Úvod

Jsou tomu již tři roky, kdy se koncem roku 2019 ve světových médiích začala zprvu nenápadně objevovat zpráva, že v totalitní komunistické Číně se šíří nové respirační onemocnění, jehož původcem je koronavirus SARS-CoV-2. Zřejmě málokdo v tu chvíli očekával, že se onemocnění záhy rozšíří po celém světě a ovlivní naše každodenní životy po dobu následujících minimálně dvou let. Z pohledu zdravotních systémů došlo k do té doby nevídanému omezení neakutní péče a zdravotníci napříč obory se museli dočasně přeorientovat ze svých původních specializací a nově se starat o velké množství nemocných. Je pochopitelné, že někdo, kdo má osobní zkušenost z covidových jednotek, kde onemocnění navzdory intenzivní péči mělo nezřídka fatální průběh, může andrologické

důsledky považovat za cosi marginálního. Pacientů, kteří onemocnění prodělali, však stále přibývá (dle statistik Ministerstva zdravotnictví ČR bylo v době psaní článku od začátku pandemie v ČR prokázáno 4,17 milionu pozitivních případů (1)), stejně jako těch, kteří mají různé dlouhodobé komplikace, včetně těch andrologických, jejichž problematice se věnujeme v předkládaném článku.

Erektilní dysfunkce

Dovolíme si zcela obecně připomenout, že nejčastější příčinou erektilní dysfunkce, není-li zřejmě jiná příčina v podobě např. prodělané pánevní operace, úrazu či nově nasazené medikace, je **endoteliální dysfunkce**, která je považována za předstupeň, dle některých autorů již za první stupeň aterosklerózy. A je-li až u 30 % těchto mužů, není-li zaháje-

na adekvátní intervence, dojde do desíti let k rozvoji akutního infarktu myokardu či ischemické cévní mozkové příhody, není erektilní dysfunkce pouze otázkou kvality života (2). Z tohoto důvodu se o erekci často přeneseně hovoří jako o barometru mužského zdraví (3).

Z pohledu erektilní funkce je zcela zásadní role endotelu. Kromě toho, že zajišťuje nesmáčivý a netrombogenní povrch výstelky cév, se zároveň jedná o největší endokrinní orgán (1,5–3 kg) v lidském těle, který produkcí různých působků – především oxidu dusnatého (NO) – řídí napětí cévních stěn.

Velmi záhy po začátku pandemie přišli italská autoři Sansone et al. (vzpomeneme-li si, jak vypadala covidová mapa Evropy v první polovině roku 2020, není překvapením, že velké množství studií pochází právě z Itálie) se zjištěním, že onemocnění covid-19 způsobuje



MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM
Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Urologie a andrologie Gennet, s.r.o., Praha
jan.novak3@vfn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(1):28-30

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 9. 12. 2022

erektilní dysfunkci. Jako příčinu vedle výše uvedené endoteliální dysfunkce uvedli ještě (sub)klinický hypogonadismus, psychologický distress a zhoršenou pulmonální hemodynamiku (4). Ke zhoršení erekce také může dojít exacerbací různých kardiovaskulárních onemocnění či vlivem hyperinflatorního stavu s následnou cytokinovou bouří mající za následek mikrotrombózu kavernózních těles s případným rozvojem disseminované intravaskulární koagulopatie.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) by měl být důvěrně známý všem lékařům napříč obory. Renin produkovaný juxtaglomerulárními buňkami ledvin štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I, který je následně angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE) přítomným především v plicích kapilárách konvertován na potentnější angiotenzin II, jehož působení přes AT1 receptor vede k vzestupu krevního tlaku:

- přímou vazokonstrikcí,
- stimulací reabsorpce sodíkových iontů v distálním tubulu,
- stimulací sekrece aldosteronu potencujícího reabsorpci sodíkových iontů,
- stimulací sekrece katecholaminů jednak ve dření nadledvin, jednak v nervových zakončeních s následným zvýšením tonu sympatiku,
- a v neposlední řadě také stimulací sekrece antidiuretického hormonu neurohypofýzou mající za následek zvýšení resorpce vody ve sběracím kanálku (5).

Dále také v důsledku dlouhodobého působení angiotenzinu II přes AT1 receptor dochází k zánětlivé reakci, fibróze, poškození plicní tkáně a intersticiálnímu edému (6).

Co se však v učebnicích fyziologie a farmakologie již většinou nedomluví, je, že kromě ACE je v lidském těle přítomný i **ACE-2**, který angiotenzin II konvertuje na angiotenziny 1–7, které působením přes membránovou bílkovinu Mas vedou k vazodilataci, čímž působí antagonisticky k notoricky známému RAAS a tím vazoprotektivně (7).

Bylo zjištěno, že virus SARS-CoV-2 vstupuje do lidských buněk právě pomocí receptoru ACE-2, čímž dochází k jeho downregulaci a následné převaze vazokonstrikčně působícího konvenčního RAAS, což vysvětluje časté

tromboembolické komplikace onemocnění covid-19 (Obr. 1). Již ze začátku pandemie se objevovaly obavy z možného horšího průběhu onemocnění u hypertoniků na terapii ACE inhibitory a blokátory AT1 receptorů (sartany). Blokáda RAAS sice vede k nadprodukci nejen vazoprotektivně působících angiotenzinů 1–7, ale také i ACE-2, což by ve výsledku mohlo zvýšit virulenci viru jeho snadnějším vstupem do buněk. Uvedená hypotéza se však neprokázala a ACE inhibitory působí naopak protektivně proti rozvoji onemocnění covid-19 (8, 9).

Stejní autoři jako o několik odstavců výše publikovali v jiné studii s výstižným názvem „Mask up to keep it up“ zjištění, že ve skupině 25 covid-19 pozitivních pacientů byl 3násobný výskyt erektilní dysfunkce v porovnání s kontrolní skupinou 75 mužů, ačkoli obě skupiny byly jinak ve smyslu věku, BMI, výskytu úzkosti či deprese srovnatelné. Kromě zřejmé asociace mezi onemocněním covid-19 a erektilní dysfunkcí (4- až 6násobné riziko rozvoje erektilní dysfunkce při onemocnění covid-19) vyslovili myšlenku, že erektilní dysfunkce může sloužit jako marker zvýšené náchylnosti k onemocnění, což s ohledem na výše zmíněnou roli erekce coby barometru mužského zdraví není ve výsledku příliš velkým překvapením (10).

Sexuální aktivita populace během pandemie

Byl pozorován signifikantní negativní vliv pandemie na sexualitu populace, a to jak nezadaných jedinců, tak stálých párů – proti-epidemické restrikce zabraňující navazování nových kontaktů, strach z nákazy od potenci-

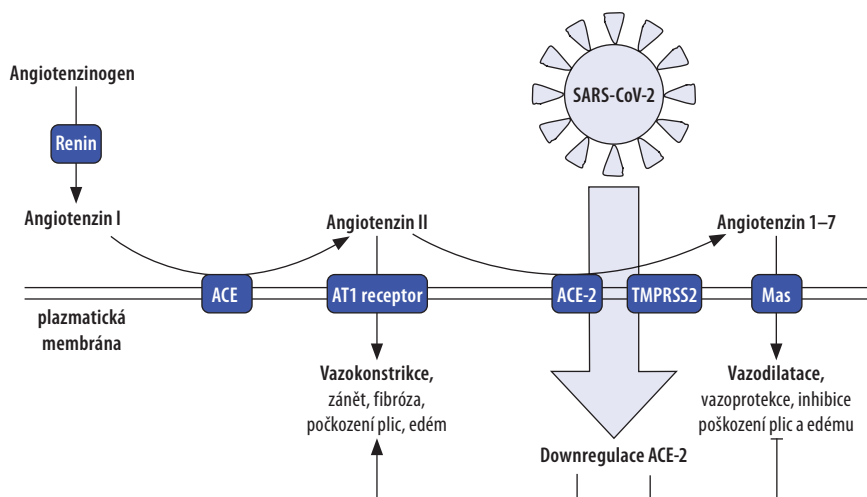
álního nového partnera, u stálých vztahů frustrace z izolace, existenční nejistota z důvodu poklesu ekonomiky, omezení školní docházky omezující příležitosti k sexuální aktivitě u rodičů dětí školou povinných (11, 12).

Ve zdánlivém rozporu se pak mohou jevit data z USA, kde od začátku epidemie v březnu 2020 byl pozorován výrazný vzestup preskripce inhibitorů fosfodiesterázy 5, a to především tadalafilu 5 mg, který se užívá pravidelně jedenkrát denně, čímž nejméně narušuje sexuální spontaneitu (13). Důvodem uvedeného vzestupu preskripce, navzdory výše popisovanému negativnímu vlivu pandemie na sexualitu populace, je skutečnost, že typický uživatel inhibitorů fosfodiesterázy 5 je často již v důchodovém věku, kdy nemusí přímo řešit existenční nejistoty v souvislosti s poklesem ekonomiky stejně jako zrušenou školní docházku svých potomků.

Vliv na mužskou fertilitu

Bylo zjištěno, že receptor ACE-2 společně se serinovou proteázou **TMPRSS2** (obě molekuly jsou nezbytné pro vstup viru do buněk) jsou exprimovány v lidských varlatech – především na povrchu spermatogonií a Sertoliho a Leydigových buněk – přičemž se jedná o nejvyšší expresi uvedených molekul ze všech lidských tkání (14). Zdá se však, že spíše než přímým cytopatickým působením viru SARS-CoV-2 se na zhoršení plodnosti podílí **zánětlivá lymfocytární infiltrace** testikulární tkáně vedoucí k intersticiálnímu edému s úbytkem Leydigových buněk, případně k rozvoji klinické orchitidy (15).

Obr. 1. Schéma renin-angiotenzin-aldosteronového systému doplněného o ACE-2 a TMPRSS2 umožňující vstup viru SARS-CoV-2 do buněk



Vedle lokálního zánětu má negativní vliv na mužskou plodnost (alterace parametrů nejen konvenčního spermiogramu, ale i fragmentace spermatické DNA (15,16)) i současně probíhající **systémový zánět** (seps) s febriliemi stejně jako u jiných horečnatých virových onemocnění (např. chřipka) (17).

Ačkoli byla prokázána ko-exprese ACE-2 a TMPRSS2 v prostatické tkáni (14), není zcela jednoznačné, zdali se virus může vyskytovat v ejakulátu, a tím docházet k možnému pohlavnímu přenosu onemocnění, což vedlo k vážným otázkám týkajícím se bezpečnosti metod asistované reprodukce (18). Při průkazu viru v ejakulátu s ohledem na způsob odběru vždy existuje možnost pouhé kontaminace, ale zdá se, že virus se v ejakulátu během akutní fáze onemocnění, kdy během virémie dojde k jeho přestupu přes hematotestikulární bariéru a následně i po určitou dobu během rekonvalescence, skutečně může vyskytovat (19). Není však

jasné, jak epidemiologicky významné uvedené zjištění je.

Vakcíny proti covidu-19 a mužská fertilita

Možný negativní vliv vakcín proti covidu-19 na mužskou fertilitu se stal častým předmětem dezinformací, což v mnoha případech vedlo až k hysterickým a zcela iracionálním reakcím odpůrců vakcinace.

Američtí autoři Gonzalez et al. jako první porovnali parametry vstupního spermiogramu 45 dobrovolníků před vakcinací mRNA vakcínami s kontrolním spermiogramem provedeným s odstupem cca 70 dní a v žádném ze sledovaných parametrů nedošlo ke zhoršení, ale naopak paradoxně ke zlepšení, což však sami autoři nepřisuzují benefitu vakcinace, ale pouze příliš malému souboru (20).

Podobně izraelští autoři Orvieto et al. sledovali 36 párů, které přerušily léčbu neplodnosti metodami asistované reprodukce

z důvodu vakcinace mRNA vakcínou. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v ovariální stimulaci ani embryologických proměnných v rámci cyklů před vakcinací a po ní (21).

Závěr

Onemocnění covid-19 je sice primárně respiračním onemocněním, ale nejrozumnějšími patogenetickými mechanismy může negativně působit i na mnoho jiných orgánových systémů, včetně reprodukčního, kde je významným rizikovým faktorem rozvoje erektilní dysfunkce, která zároveň, vyskytuje-li se již premorbidně, může sloužit jako marker zvýšené náchylnosti k onemocnění. Podobně byl pozorován negativní vliv onemocnění covid-19 na mužskou fertilitu, ale spíše však kombinací lokálního a systémového zánětu než přímým cytopatickým působením viru. Nebyl prokázán žádný negativní vliv mRNA vakcín užívaných proti onemocnění covid-19 na mužskou fertilitu.

Podpořeno MZ ČR - RVO-VFN 64165.

LITERATURA

1. COVID-19 | Onemocnění Aktuálně MZČR [Internet]. onemocneni-aktualne.mzcr.cz. [cited 21. listopad 2022]. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>.
2. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease: Association of Erectile Dysfunction with Heart Disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2005;59(2):225-229.
3. Šrámková T. Poruchy sexuality u somaticky nemocných a jejich léčba. Vydání první. Praha: Grada Publishing; 2013.
4. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):223-231.
5. Novák J, Vrablík M. Antihypertenziva a jejich vliv na erektilní funkci. *Urol. praxi*. 2021;22(4):203-206.
6. González-Rayas JM, Rayas-Gómez AL, García-González JJ, et al. COVID-19 and ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(3):129-131.
7. Vaduganathan M, McMurray JJV. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The new england journal of medicine*. 2020;7.
8. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. 2020;323(18):1769-1770.
9. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020;106(19):1503-1511.
10. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, et al. „Mask up to keep it up”: Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology*. 2021;9(4):1053-1059.
11. Lehmiller JJ, García JR, Gesselman AN, Mark KP. Less Sex, but More Sexual Diversity: Changes in Sexual Behavior during the COVID-19 Coronavirus Pandemic. *Leisure Sciences*. 2021;43(1-2):295-304.
12. Li W, Li G, Xin C, et al. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in China. *The Journal of Sexual Medicine*. 2020;17(7):1225-1228.
13. Hernandez I, Gul Z, Gellad WF, Davies BJ. Marked Increase in Sales of Erectile Dysfunction Medication During COVID-19. *J GEN INTERN MED*. 2021;36(9):2912-2914.
14. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol*. 2021;93(3):1396-1402.
15. Omolayo TS, Adeniji AA, Cardona Maya WD, du Plessis SS. SARS-CoV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? *Reproductive Toxicology*. 2021;99:65-70.
16. Xie Y, Mirzaei M, Kahrizi MS, et al. SARS-CoV-2 effects on sperm parameters: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(7):1555-1563.
17. Batiha O, Al-Deeb T, Al-zoubi E, Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*. 2020;52(9).
18. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):140.
19. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292.
20. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(3):273.
21. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):69.