

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 choriiový 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 hyperprolaktinémii je nutná terapie základního onemocnění příslušným specialistou, nejčastěji endokrinologem – u prolaktinomu se používají krátkodobé či dlouhodobě působící dopaminergní agonisty.

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).