

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данном сообщении дано определение и оценка частоты проявления нежелательных эффектов лекарственных средств (НЭЛС) и способы их выявления. Приводится понятие определения «мужская фертильность» и перечислены факторы его определяющие. Выделены четыре основных механизма действия лекарственных препаратов на мужскую фертильность. Представлены характеристики действия гормональных, антимикробных (антибиотики, синтетические противомикробные средства, антимикотические и противовирусные препараты), противовоспалительных, гипотензивных и некоторых растительных препаратов, а так же средств, применяемых в урологической практике, при нарушениях функции ЦНС, при заболеваниях органов пищеварения на способность мужчин принимать участие в производстве жизнеспособного потомства. Неблагоприятные действия лекарственных препаратов на фертильность мужчин прежде всего зависят от длительности их применения. Значительные неблагоприятные действия некоторых групп лекарственных препаратов на мужскую фертильность во многих случаях ограничивают или полностью исключают их назначение. Проведена оценка информации о действии лекарственных препаратов на фертильность мужчин в официальных источниках, предназначенных для врачей различных специальностей (инструкции для специалистов Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении).

Ключевые слова: *нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС), фертильность, сперматогенез, азооспермия, либидо, эякуляция, эрекция, мужское бесплодие.*

G. G. Maksimenya, A. S. Myatnikov

ADVERSE EFFECTS OF DRUGS ON MALE FERTILITY

This report provides a definition and evaluation of the frequency of undesirable effects of drugs (NELS) and ways of detecting them. We present the concept of the definition of “male fertility” and lists the factors determining it. Four basic mechanism of action of drugs on male fertility. The characteristics of the action of hormone, antimicrobials (antibiotics, synthetic antimicrobial agents,

antifungal and antiviral drugs), anti-inflammatory, antihypertensive, and some herbal medicines, as well as tools used in urological practice, in violation of the central nervous system, diseases of the digestive system in the ability of men to take participation in the production of viable offspring. Adverse effects of medication on male fertility depend primarily on the duration of their application. Significant adverse effects of some groups of drugs on male fertility in many cases, limit or completely eliminate their appointment. The evaluation of information on the effects of drugs on male fertility in the official sources, intended for physicians of various specialties (instructions for centers of expertise of specialists and tests in health service).

Key words: *adverse effects of medicines (NELS), fertility, spermatogenesis, azoospermia, libido, ejaculation, erection, male infertility.*

Бурное развитие фармакологии и появление значительного количества новых лекарств не только расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда пациенту. Опасность развития осложнений вследствие лекарственной терапии привлекает к проблеме безопасности использования препаратов внимание врачей всех специальностей.

ВОЗ формулирует нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций.

Оценка частоты проявления НЭЛС следующая:

- очень часто = 1/10;
- часто: более 1/100; менее 1/10;
- нечасто: более 1/1000, менее 1/100;
- редко: более 1/10000, менее 1/1000;
- очень редко: менее 1/10000, включая отдельные сообщения;

Данные о возможных НЭЛС могут быть получены из нескольких источников:

– это могут быть «Извещения о подозреваемых побочных реакциях (ПР) лекарственных средств», утвержденное Приказом МЗ Республики Беларусь № 211 от 25 июня 1999 г.;

– отчеты о случаях побочных реакций/действий лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях. Они составляются на основании отчетов руководителей всех лечебно-профилактических учреждений по данным стационарных/амбулаторных карт больных;

– информация производителя лекарственного препарата в отдел фармакологического надзора о всех неблагоприятных реакциях, развивающихся в результате применения данного лекарства (в течение первых двух лет после регистрации – два раза в год, в последующие 3 года – один раз в год и уже только новые данные). В развитых странах лекарственный мониторинг принято проводить в течение 15 лет с момента появления лекарственного препарата на фармацевтическом рынке;

– данные результатов клинических исследований как инструмента выявления неожиданных неблагоприятных лекарственных реакций, сравнения клинической эффективности и безопасности различных препаратов;

– результаты фармако-эпидемиологических исследований, как объективный показатель этнического,

возрастного, полового и иного распределения случаев неблагоприятных лекарственных реакций.

Если поступающих сообщений о неблагоприятных реакциях конкретного лекарственного препарата становится достаточно много, эта информация имеет высокую степень достоверности, и структуры, ответственные за лекарственную безопасность, обязаны отреагировать (довести информацию до специалистов, использующих данные препараты).

Увеличение числа НЭЛС в настоящее время обусловлено: неблагоприятным воздействием на организм комплекса экзогенных факторов (физических, химических, биологических), существенно изменяющих его реактивность, ростом потребления лекарств, обладающих высокой биологической активностью, недостаточным знанием врачами клинико-фармакологической характеристики лекарственных средств, полипрагматией и полифармакотерапией, нарушениями пациентами предписаний лечащего врача, широким распространением рекламы лекарственных средств и, как следствие, бурным ростом самолечения, недостаточным вниманием организаторов здравоохранения к проблеме НЭЛС.

Фертильность (лат. *fertilis* – плодородный, плодovitый) – способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство.

Мужская фертильность часто сводится к понятию «фертильности сперматозоидов», в классическом понимании. Она включает не только удовлетворительные параметры гамет, но и саму возможность совершения полового акта мужчиной.

Актуальность обсуждения фармакологических факторов, угнетающих фертильность мужчин репродуктивного возраста обусловлена тенденцией роста мужского бесплодия, во-первых, и желанием создать эффективное и безопасное мужское контрацептивное средство, во-вторых. Ведь мужская фертильность – одна из составляющих демографической безопасности государства.

На мужскую фертильность влияет множество факторов [11]:

- вредные привычки (курение и употребление алкоголя);
- повышенная температура в области тестикул, например, при посещении бани или сауны, при ношении тесной одежды не по сезону;
- особенности образа жизни и физической деятельности (велоспорт) [4];
- избыточный вес [2];
- недостаток витамина С и цинка;

□ **Обзоры и лекции**

– анаболические стероиды, а точнее высокие дозировки данных препаратов;

– заболевания мочеполовой системы (простатит, хламидиоз [8], венерические заболевания), осложнения детских инфекций (свинка, краснуха), сахарный диабет, вирусный гепатит и др.

– воздействие излучений и химических соединений (лекарственных препаратов) [10, 22].

Мужская фертильность потенциально может быть нарушена четырьмя основными механизмами действия лекарственных препаратов:

– прямое токсическое действие на яички. Меди­каменты с прямым токсическим действием на яички повреждают клетки, производящие сперматозоиды. Это может приводить к снижению количества сперматозоидов или в тяжелых случаях к полному их отсутствию. Повреждение клеток может быть временным или постоянным, необратимым;

– влияние на высшие регуляторные центры, гипофиз и гипоталамус. Гипофиз, который расположен в головном мозге, в норме производит гормоны, которые стимулируют клетки яичек к выработке сперматозоидов и мужского полового гормона тестостерона. Некоторые медикаменты могут нарушить нормальные связи между гипофизом и яичками, в результате чего выработка сперматозоидов снизится;

– снижение либидо, влияние на эякуляцию и/или эрекцию. Для того, чтобы сперматозоиды попали в женский репродуктивный тракт, мужчина должен достичь адекватной эрекции и семяизвержения. Эти события требуют сложной координации и могут быть нарушены на различных уровнях. Некоторые медикаменты могут снизить желание заниматься сексом – либидо. Другие оказывают влияние на процесс эрекции и/или эякуляции;

– блокирование способности сперматозоидов оплодотворять яйцеклетку.

Алкоголь. При употреблении алкоголя в легких дозах не отмечено его влияния на мужскую фертильность. При злоупотреблении алкоголь снижает уровень продукции тестостерона, одновременно увеличивая его превращение в эстрадиол (женский половой гормон), что приводит к снижению количества сперматозоидов.

Опиаты (марихуана и др). Каннабинол, основной активный ингредиент конопли, снижает продукцию сперматозоидов и сексуальное желание посредством снижения уровня тестостерона. Длительное использование опиатов приводит к разрушению системы, контролирующей выработку тестостерона, что в свою очередь нарушает количество и качество спермы.

Характеристики отдельных групп фармакологических препаратов, оказывающих действие на мужскую фертильность

Следует указать, что многие лекарственные препараты не изучались должным образом относительно их влияния на мужскую фертильность. Не всегда имеется информация, доступная специалистам о данных неблагоприятных эффектах лекарственных средств, даже если клинические исследования были проведены.

Нами представлен обзор медицинской литературы по данной проблеме и наличие информации о действии лекарственных препаратов на мужскую фертильность в инструкциях для врачей УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» [1].

Гормональные лекарственные средства

Анаболические стероиды. Этот класс препаратов используется для ускорения роста мышечной массы и/или сжигания жира. Негативный эффект в значительной степени зависит от типа препарата, дозы, длительности приема. Тестостерон энантат – сложный эфир натурального тестостерона. В бодибилдинге – это один из самых популярных стероидов для набора мышечной массы. Введение 200 мг данного средства еженедельно приводит к снижению уровней ФСГ и ЛГ на 50% по сравнению с базовым уровнем секреции, в то время как уровень свободного тестостерона в плазме крови повышается незначительно. Концентрация сперматозоидов при использовании тестостерона энантата колеблется от $5 \cdot 10^6$ /мл до азооспермии. После окончания приема уровень гонадотропных гормонов и концентрация сперматозоидов возвращаются к исходному количеству [26]. Сперматогенез может возобновиться при отмене препарата, однако это может потребовать около 6 месяцев или больше, а также специфической стимулирующей терапии.

Лекарственные средства, применяемые в урологической практике

Ингибиторы 5-альфа редуктазы. Эти препараты (финастерид и др.) широко используются в лечении аденомы простаты. Действие препаратов проявляется в снижении объема эякулята и общего количества сперматозоидов. При отмене препаратов показатели обычно восстанавливаются.

Альфа блокаторы. Такие препараты как доксазозин, terazолин тамсулозин и другие представители группы широко используются для лечения симптомов нижних мочевых путей, вызываемых аденомой простаты. Для препаратов характерно снижение объема эякулята, вплоть до полного отсутствия эякуляции, как таковой. Предполагаемым механизмом воздействия на мужскую фертильность является воздействие на α -1-адренорецепторы семявыносящих протоков и семенных пузырьков [11] с последующей их атонией.

В ходе исследования на 17 здоровых мужчинах 26–44 лет, после 3-х дней перорального приема тамсулозина, средний объем эякулята уменьшился с 2,73 до 1,68 мл (при дозе 0,2 мг/сутки и до 0,94 мл при дозе 0,4 мг/сутки соответственно) [10]. Нормальным же значением, по рекомендациям ВОЗ, является объем эякулята больше 1,5 мл [2]. Более 35% испытуемых показали более чем 80% снижение объема эякулята от базового уровня до приема препарата (со среднего значения 3,5 мл до 0,3 мл). При этом, среднее количество сперматозоидов снизилось с $90,5 \cdot 10^6$ /мл до $13,5 \cdot 10^6$ /мл (у 67% оно снизилось до 0) при норме в не менее $15 \cdot 10^6$ /мл [2].

В инструкциях к препаратам, зарегистрированным Центром экспертиз и испытаний в здравоохранении,

нарушения эякуляции и приапизм отмечены как нечастые ($>1/1000$, $<1/100$) и редкие ($>1/10000$, $<1/1000$) соответственно [1].

Лекарственные средства при нарушениях функции ЦНС

Нейролептики

Аминазин и другие фенотиазины могут вызывать гиперпролактинемия (повышение уровня гормона пролактина в крови). При терапии фенотиазинами наблюдались показатели пролактина, у мужчин в среднем в 3,2 раза превышавшие исходный уровень. Гиперпролактинемия может приводить к снижению полового влечения и нарушению половой функции, аменорее, галакторее, гинекомастии, снижению или отсутствию потенции, бесплодию.

Рисперидон – производное бензизоксазола. Селективно блокирует 5-HT₂-серотонинергические, D₂-дофаминергические, альфа₁-адренергические, в меньшей степени альфа₂-адренергические и гистаминовые H₁-рецепторы в ЦНС. Может потенцировать эндогенную выработку пролактина, что приводит к снижению потенции, подавлению сперматогенеза, гинекомастии.

Авторы исследования предлагают использовать данные гиперпролактинемии в качестве лабораторного признака эффективности блокирования D₂-дофаминергических рецепторов и, следовательно, клинической эффективности [4].

В инструкции отмечены как нечастые ($>1/1000$, $<1/100$) следующие эффекты: половая дисфункция, эректильная дисфункция, нарушения семяизвержения и гинекомастия [1].

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.) могут привести к увеличению в размерах (отеку) яичек, гинекомастии, (увеличению размеров молочных желез), снижению или повышению либидо, снижению потенции.

Ингибиторы обратного захвата серотонина. Препараты этой группы (сертралин, флуоксетин и др.) широко используются для лечения депрессий и тревожности. Они способны снижать подвижность сперматозоидов, а также задерживать эякуляцию.

Стандартизированный экстракт зверобоя (растительный антидепрессант) препятствует нарушениям нейротрансмиттерной передачи, модулирует секрецию интерлейкина-6 и ингибирует моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу. Устраняет явления эмоциональной лабильности, подавленного настроения, напряжения и тревоги.

Экстракт зверобоя в концентрации 0,6 мг/мл спермы блокирует слияние зигот (за счет воздействия на ооцит), в то же время, он оказывает мутагенное действие на сперматозоиды.

Абсолютный риск ингибирования слияния гамет в опытной группе при исследовании *in vitro* на материале хомяков составил 1,0; относительный риск – 2,67. Подвижность же сперматозоидов осталась в пределах нормы – 76,0% подвижных сперматозоидов [19].

В инструкциях для специалистов и пациентов как редкое ($>1/10000$, $>1/1000$) отмечено мутагенное действие как на сперматозоиды, так и на яйцеклетки [1].

Противогрибковые препараты (производные имидазола)

Кетоконазол – нарушает биосинтез эргостерина, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для образования клеточной мембраны грибов. При исследовании на самцах крыс линии Вистар, было выявлено, что изменения количественной и качественных характеристик сперматозоидов наступало уже после 3-х дней с момента однократного перорального приема препарата в дозе 24 мг/кг. Снижался объем эякулята, количество сперматозоидов, увеличивалась доля аномальных форм. Восстановление параметров происходило на 7 день с момента приема. Однако даже при длительном приеме (90 дней ежедневного приема) изменений клеток яичек и его придатков не обнаружено [24].

В инструкции как очень редкие (1 случай на более чем 10000) обозначены: эректильная дисфункция, азооспермия при дозах, превышающих терапевтические – 200 или 400 мг в день. Для таблетированной формы отмечено нарушение продукции тестостерона и снижение концентрации сперматозоидов [1].

Противовирусные препараты

Ацикловир – является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК. Нарушает процессы деления предшественников сперматозоидов, что приводит к олигозооспермии [5], низкой жизнеспособности сперматозоидов.

По итогам исследования на самцах крыс линии Вистар (220 ± 20 г) с внутрибрюшинным введением ацикловира было выявлено, что при дозах 16 и 48 мг/кг снижается подвижность (16 мг/кг – в 1,6 раз, 48 мг/кг – в 1,8 раз) и жизнеспособность сперматозоидов (на 18%), наблюдалось повышенная частота повреждения ДНК половых клеток. Кроме того, наблюдалось снижение уровня тестостерона в сыворотке крови [15].

В инструкции не указаны эффекты на репродуктивную систему [1].

Рибавирин – вызывает нарушение процессов деления предшественников сперматозоидов, приводящее к олигозооспермии и появлению аномальных форм сперматозоидов.

Исследование, проведенное на 37-летнем мужчине, получающем рибавирин и пегилированный интерферон в качестве терапии гепатита С, выявило, что во время лечения процент прогрессивно подвижных сперматозоидов снизился, количество аномальных клеток увеличилось с 2,6 до 23,6% во время лечения и возвратилось в исходное значение через 4 месяца после отмены. Частота повреждения ДНК сперматозоидов выросло с 14,5 до 69,2% и оставалась повышенной 8 месяцев [20].

Исследования на лабораторных крысах линии Вистар (20, 100, 200 мг/кг/день, контрольные исследования на 14, 35, 70 и 105 дни после последней экспозиции) выявили индуцирование образования вакуолей, пробелов и отторжения сперматогенного эпителия

□ **Обзоры и лекции**

семенников. Изменилась морфология и количество аномальных форм. Восстановление морфологии и количества сперматозоидов наблюдалось начиная со 105 дня после последней инъекции [16].

В инструкции указаны такие побочные эффекты как снижение либидо и простатит [1].

Антибиотики

Гентамицин – из группы аминогликозидов может вызывать подавление сперматогенеза на премейотическом этапе [18]. В 1998 году на крысах было проведено исследования влияния гентамицина и других антибиотиков из ряда аминогликозидов на фертильность самцов. После 14-дневного введения гентамицин в дозе 5 мг/кг, производился анализ ткани семенников с исследованием количества, морфологии, степени зрелости и подвижности сперматозоидов. Было выявлено значительное снижение количества как общего числа, так и числа подвижных форм сперматозоидов по сравнению с контрольной группой. Схожий эффект был обнаружен у неомицина (50 мг/кг) и стрептомицина (72 мг/кг). Эффект оказался наименее выраженным в опытной группе, в которой применялся стрептомицин [6]. Гентамицин может вызывать вакуолизацию и некроз сперматогониев в семенных канальцах и дистрофию клеток Сертоли с появлением патологических межклеточных пространств [12].

В инструкциях подобные побочные эффекты не указаны [1].

Окситетрациклин – антибиотик из группы тетрациклинов. При добавлении в эякулят здоровых мужчин тетрациклина и экспозиции в течение 24 часов при концентрации 2,5 мкг на 1 мл эякулята наблюдалось значительное снижение подвижности сперматозоидов. При этом доля прогрессивно движущихся сперматозоидов снизилась на 19,5%, при концентрации 25 мкг/мл на 62%, а при концентрации в 50 мкг/мл все клетки были неподвижны. Кроме того, инкубация спермы с 24 мкг/мл тетрациклина в течение 24 часов приводила к снижению количества жизнеспособных сперматозоидов в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой [9].

В инструкции нежелательные эффекты, затрагивающие репродуктивную систему не упомянуты [1].

Доксициклин – производное тетрациклина, получаемое синтетическим путем из окситетрациклина. Препарат ингибирует процесс капацитации, тем самым делает невозможным оплодотворение. Капацитация – приобретение сперматозоидами млекопитающих способности к проникновению через яйцевую оболочку в яйцеклетку. Процесс протекает как в головке (акросомальная реакция), так и в хвосте сперматозоида – изменение характера двигательной активности, именуемое гиперактивацией.

Исследование проводилось на криоконсервированных образцах донорской спермы человека (n = 14). Относительный риск ингибирования слияния гамет составил 5,0; абсолютный риск = 1,0 [13].

В инструкциях подобные нежелательные эффекты не упомянуты [1].

Синтетические противомикробные средства Салазосульфаниламиды

Сульфасалазин – представляет собой комбинацию сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты. Предположительно сульфапиридин оказывает прямое токсическое действие на развитие сперматозоидов. По данным исследования на 28 мужчинах, получавших сульфасалазин по поводу язвенного колита, аномалии в спермограммах обнаружены у 18 из 28 испытуемых, принимающих этот препарат в течение 2 месяцев. Этот процесс является обратимым, спустя 2 месяца после отмены препарата наступило 10 беременностей у жен испытуемых.

У пациентов получающих сульфасалазин менее 2 месяцев на 40% снижается подвижность сперматозоидов, достигая значений меньших, чем рекомендованы ВОЗ (30% прогрессивно подвижных сперматозоидов, при норме в 50%).

При приеме данного препарата 2 и более месяцев, помимо низкой прогрессивной подвижности (29% от числа сперматозоидов), снижалась и средняя общая численность сперматозоидов до значений ($20,9 \cdot 10^6$ /мл), граничащих с нормальными по старым рекомендациям ВОЗ, которые являются общепризнанными в нашей стране ($20 \cdot 10^6$ /мл), что в 2,6 раза меньше контрольной группы [23].

Изониазид – противотуберкулезное средство, гидрозид изоникотиновой кислоты. В инструкциях как редкие (1 случай на 1000–10 000 пациентов) отмечены такие побочные эффекты, как обратимая олигоспермия и обратимое мужское бесплодие [1].

Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов пищеварения

Циметидин – H₂-гистаминоблокатор 1 поколения. Потенциальными механизмами воздействия на мужскую фертильность являются: блокирование периферических андрогенных рецепторов, приводящее к импотенции, подавлению сперматогенеза, увеличение концентрации Ca²⁺ в семенной жидкости и снижение от этого жизнеспособности сперматозоидов.

Проведенное на 11 больных с язвой двенадцатиперстной кишки в 1982 году исследование выявило 30% снижение количества сперматозоидов в эякуляте без изменения их морфологии или подвижности. Однако количество сперматозоидов все равно находилось в пределах нормальных значений ($94,0 \cdot 10^6$ /мл, при норме в $15 \cdot 10^6$ /мл) [2]. Суточная доза препарата составляла 1000 мг [3].

Препарат имеет историческое значение, в Республике Беларусь используется редко. В различных инструкциях описаны следующие побочные эффекты: снижение либидо, импотенция, подавление сперматогенеза.

Антигипертензивные препараты

Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин блокирует кальциевые каналы, тормозит трансмембранное поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры артериальных сосудов и кардиомиоцитов.

В половых путях женщины процесс капацитации, в частности, акросомной реакции, обусловлен, в числе прочего, притоком Ca^{2+} в сперматозоид из среды под действием прогестерона. Нифедипин же, после инкубации спермы с ним в течение 2 дней, полностью блокирует приток Ca^{2+} не изменяя при этом сродство рецептора к прогестерону. Помимо этого, нифедипин вызывает дозозависимое снижение количества рецепторов-лектинов, ответственных за связывание с яйцеклеткой (на 20,84%). Кроме того, имеется дозозависимое уменьшение количества рецепторов-лектинов, ответственных за связывание с блестящей оболочкой яйцеклетки [8].

В инструкциях отмечены как нежелательные эффекты применения лекарственных средств эректильная дисфункция ($>1/1000$, $<1/100$) и обратимая гинекомастия ($>1/10000$, $<1/1000$) [1].

Диуретики

Спиринолактон – при длительном применении может явиться причиной появления гинекомастии, нарушения эрекции у мужчин;

Тиазидные диуретики – вызывают сексуальные нарушения, импотенцию, снижение либидо.

Центральные гипотензивные средства

Метилдопа – при его использовании регистрируются: пролактинемия, гинекомастия, галакторея, снижение либидо, импотенция. Степень доказательности «В» (умеренная достоверность).

Симпатолитики

Гуанетидин – обратимое нарушение эякуляции (при сохранении потенции).

Учитывая, что использование антигипертензивных средств предполагает их пожизненное применение, препараты антагонистов кальция (дигидропиридиновая группа) и тиазидные диуретики рекомендованы для назначения мужчинам, страдающим гипертонической болезнью, только с 65-летнего возраста.

Противовоспалительные препараты

Парацетамол – оказывает прямое цитопатическое и мутагенное действие на половые клетки, приводящее к появлению в эякуляте аномальных форм сперматозоидов.

В ходе 90-дневного исследования максимальными рекомендуемыми дозами на 48 самцах крыс линии Вистар было выявлено увеличение количества сперматозоидов с аномальными головками в 7 раз (с 1,5 до 10,5%) при использовании Парацетамола (500 мг) и в 5,3 раза (с 1,5 до 8%) при использовании Ацетилсалициловой кислоты (300 мг). В то же время отмечено, что в кофеин содержащих препаратах это увеличение было менее выражено: в 2,7 раза для комбинации Парацетамол 500 мг + кофеин 16 мг и в 5 раз для комбинации Ацетилсалициловой кислоты 375 мг + кофеин 25 мг [7].

Действие на репродуктивную систему в инструкциях, зарегистрированных в РБ лекарственных средств, содержащих данные вещества не указаны [1].

Растительные экстракты

Госсипол – природный полифенол, жёлтый пигмент, получаемый из хлопчатника (лат. *Gossypium*), ингибитор ряда ферментов-дегидрогеназ. Механизм воздействия на мужскую фертильность состоит в связывании с ферментами, лактатдегидрогеназой и глутатион-альфа-трансферазой эпителиальных клеток участвующими в процессах созревания сперматозоидов, что влечет за собой аспермию.

По информации одного из исследований, проводящегося в течение 7 лет на 8806 добровольцах, был подтвержден контрацептивный эффект госсипола. Была выбрана пероральная доза 20 мг/сутки. После 75 дней приема у 98,48% испытуемых наблюдалось бесплодие. При увеличении дозы до 40–50 мг/сутки, процент увеличился до 99,07%. Среди побочных эффектов были выявлены слабость в 12,61% (скорее всего, связанную с гипокалиемией) и проблемы с пищеварением в 4,15% [17].

В то же время из публикаций других китайских клиницистов (1988г) известно, что среди 46 мужчин, прекративших прием госсипола, 28 (61%) человек восстановили концентрацию сперматозоидов в эякуляте до заданного значения ($\geq 20 \times 10^6/\text{мл}$), медиана времени восстановления составила 1,1 года. Однако 18 мужчин (39%) не восстановили данное значение в течение последующих 2 лет, и из них 10 (22%) остались со стойкой азооспермией. Стойкая утрата фертильности была связана исследователями с большими дозами и более длительным приемом госсипола [14].

При исследовании применения госсипола в меньших дозах (контрольная группа) 22 испытуемых получали по 10 мг/сут., а 29 человек и по 12,5 мг/сут. У 26 человек было выявлено, что средняя плотность спермы и подвижность начала значительно снижаться к концу 2-го месяца приема лекарств и постепенно был достигнут уровень бесплодия. В конце 6-месячного лечения, у 69% субъектов в группе 10 мг/сут. и 73% субъектов в группе 12,5 мг/сут., достигли бесплодных уровней ($< 4 \times 10^6/\text{мл}$) в обеих группах. После проведения этого исследования 10 мг было предложено принимать через день в течение в общей сложности 16–18 месяцев для поддержания бесплодия. В течение времени приема препарата, при отсутствии применения других контрацептивов, не было зарегистрировано ни одной беременности среди супруг испытуемых. Сывороточные уровни K^+ , ФСГ, ЛГ и тестостерона значительно не изменялись, также, испытуемые не жаловались на мышечную слабость. После прекращения приема препарата концентрация сперматозоидов и их подвижность вернулись к нормальным значениям (но не указано, за какое время). Таким образом, исследователи определяют схему приема госсипола малыми дозами как безопасную, но требующую долгой фазы загрузки. Такой побочный эффект, как гипокалиемия и развивающаяся слабость, они связывают с образом жизни и окружающей средой, так как данные эффекты развивались в летний период у жителей Шанхая, которые предрасположены к гипокалиемии [27].

Таблица

Препарат	Эректильная дисфункция	Снижение либидо	Нарушение эякуляции	Подавление сперматогенеза	Снижение количества	Снижение подвижности	Аномальные формы	Ингибирование слияние с яйцеклеткой	Жизнеспособность
Циметидин	+			+	+				
Тамсулозин			+		+				
Нифедипин								+	
Рisperидон	+	+							
Зверобой								+	
Парацетомол							+		+
Сульфасалазин					+		+		+
Гентамицин					+	+			
Тетрациклин						+			
Доксициклин								+	
Кетоконазол				+	+		+		
Ацикловир					+				+
Рибавирин					+		+		+
Тестерон энантат					+				
Госсипол				+	+				

Кроме контрацептивного, у госсипола так же был описан такой эффект, как инактивация ВИЧ-1, предположительно, за счет ингибирования обратной транскриптазы. Предлагалось его использование в качестве интравагинального спермицидного и вируцидного агента [21].

Однако, в 1998 году в ходе Специальной программы исследований, разработок и подготовки научных кадров в области воспроизводства населения (HRP) в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), после обширных исследований на животных, постановлено, что госсипол не может применяться в качестве орального противозачаточного препарата для мужчин [26].

Все приведенные нами данные нашли свое отражение в следующей таблице:

Выводы

1. Неблагоприятные действия лекарственных препаратов на фертильность мужчин изучены недостаточно. Даже при их наличии в официальных источниках, предназначенных для врачей различных специальностей, или они вовсе отсутствуют, или представлены недостаточно.

2. Неблагоприятные действия лекарственных препаратов на фертильность мужчин прежде всего зависят от длительности их применения.

3. Если мужчина принимает какие-либо препараты на регулярной основе и при этом испытывает сложности с зачатием или планирует с партнером беременность, ему необходимо обращение к доктору, проведение исследования эякулята.

4. После выявления фармакологических причин мужского бесплодия лечащий врач может принять решение об остановке терапии или ее продолжении другим препаратом.

5. Применение препаратов с доказанным действием на фертильность мужчин требует определенных возрастных ограничений их применения (после 65 лет), строгого медицинского контроля и своевременного купирования НЭЛС.

Литература

1. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <http://www.rceth.by/refbank/>.
2. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пятое издание. – М.: Изд-во «КАПИТАЛ ПРИНТ», 2012. – С. 17.
3. Циметидин Ланнахер (Cimetidin Lannacher). Инструкция по применению, противопоказания и состав. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_883.htm;
4. Sri, M. Agarwal, MBBS, Naren P. Rao, MBBS, MD, corresponding author Kapil Jhamnani, MBBS, Ganesan Venkatasubramanian, MBBS, MD, Rishikesh V. Behere, MBBS, MD, Shivarama Varambally, MBBS, MD, and Bangalore N. Gangadhar, MBBS, MD. «Prolactin—A Biomarker for Antipsychotic Treatment Response?». Prim Care Companion CNS Disord. 2011; 13(4): PCC.11I01155. doi: 10.4088/PCC.11I01155.
5. Bairy, K. L., Kumar G., Rao Y. «Effect of acyclovir on the sperm parameters of albino mice». Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 2009 Oct-Dec;53(4):327–333.
6. Barth, A. D., Wood M. R.. «The effect of streptomycin, oxytetracycline, tilmicosin and phenylbutazone on spermatogenesis in bulls». Pakistan Journal of Biological Sciences. 2008 Jul 1;11(13):1683–1689.
7. Ekaluo, U., Ikpeme E., Udokpoh A. «Sperm head abnormality and mutagenic effects of aspirin, paracetamol and caffeine containing analgesics in rats». Internet Journal of Toxicology. – 2010. – Vol. 7, Issue 1. – P. 6.
8. Goodwin, L. O., Leeds N. B., Hurley I., Mandel F. S., Pergolizzi R. G., Benoff S. «Isolation and characterization of the primary structure of testis-specific L-type calcium channel: implications for contraception». Molecular Human Reproduction. 1997; 3: 255-268, March 1997.

9. *Hargreaves, C. A., Rogers S., Hills F., Rahman F., Howell R. J. S., Homa S. T.* «Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro». *Human Reproduction*. 1998 Jul;13(7):1878–1886.

10. *Hellstrom, W. J., Sikka S. C.* «Effects of alfuzosin and tamsulosin on sperm parameters in healthy men: results of a short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study» / *Journal of Andrology*. – 2009. – Vol. 30, Issue 4. – P. 469–474.

11. *Hisasue, S., Furuya R., Itoh N., Kobayashi K., Furuya S., Tsukamoto T.* Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission / *Int J Urol*. 2006 Oct;13(10):1311-6.

12. *Arash Khaki, Amir Afshin Khaki, Sohrabihaghdost Iraj, Parviz Bazi, Seyed Amir Mahdi Imani, Homan Kachabi.* Comparative study of aminoglycosides (gentamicin & streptomycin) and fluoroquinolone (ofloxacin) antibiotics on testis tissue in rats: Light and Transmission Electron Microscopic Study» / *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2009. – Vol. 25, № 4.

13. *King, K., Chan P. J., Patton W. C., King A.* «Antibiotics: effect on cryopreserved-thawed human sperm motility in vitro». *Fertility and Sterility*. – 1997. – № 67(6). P. 1146–1151.

14. *Meng, G. D., Zhu J. C., Chen Z. W., Wong L. T., Zhang G. Y., Hu Y. Z., Ding J. H., Wang X. H., Qian S. Z., Wang C. et al.* Follow-up of men in the recovery period immediately after the cessation of gossypol treatment / *Contraception*. – 1988. – № 37(2). – P. 119–128.

15. *Elham, Movahed, M. Sc., Rajabali Sadrkhanlou, D. V. Sc., Abbas Ahmadi, Ph. D., Vahid Nejati, Ph. D. and Zahra Zamani, M. Sc.* Effect of Purine Nucleoside Analogue-Acyclovir on The Sperm Parameters and Testosterone Production in Rats / *Int. J. Fertil. Steril*. – 2013. – № 7(1). – P. 49–56.

16. *Narayana, K., D'Souza U. J., Narayan P., Kumar G.* The antiviral drug ribavirin reversibly affects the reproductive parameters in the male Wistar rat / *Folia Morphol (Warsz)*. 2005 May;64(2):65–71.

17. *National Collaborative Team on the Clinical Study of Gossypol as Male Antifertility Drug.* China. «The clinical study

of gossypol in 8,806 men». *Shengzhi Yu Biyun*. 1985 Nov; 5(4):5–11.

18. *Nicolopoulou-Stamati, P., Hens L., Howard C. V.* *Reproductive Health and the Environment*. 2007 Springer. P. 193.

19. *Ondrizek, R. R., Chan P. J., Patton W. C., King A.* An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid». *Fertil Steril*. 1999 Mar;71(3):517–522.

20. *Pecou, S., Moinard N., Walschaerts M., Pasquier C., Daudin M., Bujan L.* Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertility and Sterility*. 2009 Mar;91(3):17–22.

21. *Polisky, B., Segal S. J., Baron P. A., Gold J. W., Ueno H., Armstrong D.* Inactivation of human immunodeficiency virus in vitro by gossypol. *Contraception*. 1989 Jun; 39(6):579–587.

22. *Saleem, A. Banihani.* Histamine-2 Receptor Antagonists and Semen Quality». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology Volume 118, Issue 1, pages 9–13, January 2016.*

23. *Toovey, S., Hudson E., Hendry W. F., Levi A. J.* Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut*. 1981 Jun;22(6):445–451.

24. *Vawda, A. I., Davies A. G.* An investigation into the effects of ketoconazole on testicular function in Wistar rats». *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986 Feb; 111(2):246–251.

25. *World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility.* «Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men». *Fertility and Sterility*. 1996 Apr;65(4):821–9.

26. *Waites, G. M., Wang C., Griffin P. D.* Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl*. 1998 Feb; 21(1):8–12.

27. *Zhi-Ping, G. U., Bai-Yong M. A. O., Yi-Xin Wang, Ren-An Zhang, Yong-Zhi Tan, Zheng-Xing Chen, Lin Cao, Gen-Di You, S. J. Segal.* Low dose gossypol for male contraception / *Asian Journal of Andrology*. – 2000. – № 2. – P. 283–287.