

Leczenie niepłodności męskiej

W leczeniu niepłodności męskiej możemy wyróżnić kilka grup postępowań:

1. Zmiana stylu życia.
2. Leczenie farmakologiczne.
3. Leczenie chirurgiczne.
4. Techniki wspomaganego rozrodu.
5. Leczenie niekonwencjonalne.

Styl życia

Leczenie niepłodności męskiej powinniśmy przede wszystkim rozpocząć od zmiany stylu życia. Aktualnie większość osób, a zwłaszcza mężczyzn nie przywiązuje znaczenia do prawidłowego żywienia. Stacjonarny tryb życia, brak regularnego wysiłku fizycznego, picie alkoholu i palenie papierosów także przyczynia się do zmniejszenia potencjału płodności mężczyzny.

Najlepszym rozwiązaniem w kwestii odżywiania jest przyjmowanie posiłków zawierających duże ilości warzyw, owoców i ryb. Produkty te są bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, antyoksydacyjne witaminy oraz mikroelementy. Z badań wynika, iż dieta bogata w warzywa i owoce polepsza parametry nasienia. Natomiast częste spożycie tłustych mięsnych pokarmów oraz mleka może pogarszać jakość nasienia (1,2). Kolejne badanie potwierdza tezę, iż wysiłek fizyczny pozytywnie wpływa na nasze organizmy - w aspekcie płodności poprawia parametry nasienia i pozytywnie wpływa na profil hormonalny (3). Natomiast mężczyźni spędzający zbyt wiele czasu przy komputerze (powyżej 10 godzin dziennie) zwiększają u siebie ryzyko nieprawidłowego wyniku spermogramu (4).

Dlatego tak ważne jest zwrócenie pacjentom uwagi na odpowiedni styl życia.

Leczenie farmakologiczne

Jedynie część niepłodności męskiej może być skutecznie leczona farmakologicznie, gdyż tylko u części pacjentów możemy zastosować leczenie przyczynowe.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

W tym przypadku spotykamy się z uszkodzeniem lub zaburzeniem funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego. Przyczyną hipogonadyzmu hipogonadotropowego może być zaburzenie genetyczne, powodujące zaburzenie migracji neuronów wydzielających GnRH w trakcie embriogenezy (zespół Kallmana); zaburzenie może mieć charakter idiopatyczny, jak również być związane z guzem lub procesem zapalnym podwzgórza lub przysadki (5).

Do leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego nie związanego z guzem podwzgórza lub przysadki stosuje się analogi GnRh podawane pulsacyjnie przy zastosowaniu specjalnych pomp infuzyjnych. Spermatogeneza powinna pojawić się w ciągu roku od rozpoczęcia terapii. Jednak ze względu na prostszą drogę podania znacznie częściej stosuje się leczenie egzogennymi gonadotropinami, które u części pacjentów stymuluje spermatogenezę (6). Jeżeli spotykamy się z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaczynającym się po pokwitaniu, dawka 5000j.m hCG 2 razy w tygodniu powinna być skuteczna. W przypadku braku efektu leczniczego możemy dołączyć do terapii rekombinowane FSH w dawce do 150 j.m. 3 razy w tygodniu. (5).

W hipogonadyzmie hipogonadotropowym spowodowanym hiperprolaktynemią możemy zastosować terapię agonistami dopaminy (oczywiście po ustaleniu przyczyny hiperprolaktynemii). Leczenie przywraca prawidłowe poziomy prolaktyny,

a co za tym idzie także testosteronu. Dzięki temu zwiększa się libido, nie obserwuje się zaburzeń wzrodu oraz poprawiają się parametry nasienia (6).

Hipogonadyzm hipergonadotropowy

Hipogonadyzm hipergonadotropowy jest związany z pierwotnym uszkodzeniem jąder lub spowodowanym chorobą ogólnoustrojową. Charakteryzuje się podwyższonym stężeniem gonadotropin (zwłaszcza FSH) niskim stężeniem testosteronu i zaburzeniami spermatogenezy. Aktualnie nie ma badań naukowych potwierdzających skuteczność jakiegokolwiek terapii farmakologicznej poprawiającej parametry nasienia (6).

Hipogonadyzm normogonadotropowy

Hipogonadyzm normogonadotropowy związany jest ze zamianami wstecznymi w komórkach Leydiga, dysregulacją podwzgórzowego generatora pulsów oraz zwiększeniem SHBG (6). W takim przypadku możemy oczekiwać poprawy parametrów nasienia po zastosowaniu terapii inhibitorem aromatazy. Najlepszą odpowiedź na powyższe leczenie uzyskuje się w sytuacji, gdy obserwujemy obniżony stosunek Testosteronu (ng/dl) do Estradiolu (pg/dl) <10. Niestety badania potwierdzające skuteczność inhibitorów aromatazy nie były randomizowane z kontrolą placebo (7,8).

Idiopatyczne nieprawidłowości w badaniu nasienia

W przypadku obniżonej ilości plemników lub ich ruchliwości, jak również ich budowy, najczęściej w terapii wykorzystywane są substancje zwyczajowo nazywane antyestrogenami. W leczeniu stosuje się clomiphen (25mg) oraz tamoxifen (20mg) (9,10). Jednak brak jest dostatecznej liczby dobrze przeprowadzonych badań, które bezsprzecznie potwierdziłyby skuteczność terapii antyestrogenami.

Stosuje się także terapię antyoksydantami takimi jak witaminy E i C, koenzym Q10, selen. Na podstawie danych bazy Cochrane dowiedziono, iż terapia antyoksydantami u mężczyzn z obniżoną płodnością zwiększa ilość żywych urodzeń i częstość ciąż u par poddawanych procedurom wspomaganego rozrodu (11).

Kolejnymi związkami stosowanymi celem poprawy ruchliwości plemników są L-karnitina i L-acetylokarnityna. L-karnityna (odgrywa główną rolę w procesach metabolicznych w mitochondriach komórek). Znaczącą rolę L-karnityny w prawidłowym dojrzewaniu plemników sugeruje wysokie stężenie L-karnityny w najądrach oraz L-acetylokarnityny w plemnikach (12).

Podwyższona fragmentacja DNA plemników

W przypadku nieprawidłowego wyniku fragmentacji DNA plemników zaleca się stosowanie antyoksydantów, które działają ochronnie na DNA plemnika, przez co zmniejszają odsetek nieprawidłowości (13).

Ejakulacja wsteczna

W przypadku ejakulacji wstecznej stosuje się leczenie imipraminą 25mg dwa razy dziennie lub pseudoefedryną 3mg dwa razy dziennie. Mają one poprawiać funkcję zwieracza wewnętrznego cewki moczowej i wywołać prawidłową ejakulację. Jednak skuteczność tych preparatów jest ograniczona (5).

Leukocytospermia

Leukocytospermia często towarzyszy zakażeniom narządów płciowych. Dlatego warto wykonać posiew nasienia przy stwierdzeniu leukocytów w nasieniu. W sytuacji wyhodowania chorobotwórczej bakterii stosuje się leczenie przyczynowe. Jednak według niektórych badań, nawet przy niewielkiej ilości leukocytów w nasieniu (200 tys. – 1mln/ml) uzyskuje się poprawę parametrów nasienia po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii. Równocześnie powinno się stosować leki przeciwzapalne (14,15). Istnieją jednak prace nie potwierdzające skuteczności takiego postępowania (16).

Zaburzenia erekcji. Obniżenie libido

Jest to obszerna grupa zaburzeń. Bardzo istotne jest zebranie dokładnego wywiadu, gdyż często przyczyna zaburzeń ma podłoże psychologiczne lub wynika z chorób współistniejących oraz przyjmowanych leków. Ze względu na specyfikę dolegliwości problemem powinien zająć się doświadczony seksuolog. W zależności od przyczyny w terapii stosowane są inhibitory fosfodiesterazy 5, testosteron, antagoniści dopaminy (6).

Leczenie chirurgiczne

Leczenie żyłaków powrózka nasiennego

Najczęściej nie jest zalecane, a w wyjątkowych przypadkach stosuje się metodę laparoskopową. Wykonywana jest ona z dostępu przezotrzewnowego i polega ona na zamknięciu żyły jądrowej specjalnymi klipsami. Dzięki tej metodzie udaje się zachować prawidłowe funkcjonowanie tętnicy i naczyń limfatycznych. Skuteczność metody w poprawie parametrów nasienia, u pacjentów z klinicznie jawnymi żyłakami powrózka nasiennego, według części prac stwierdza się nawet u 60-70% pacjentów. Skuteczność metody powinna być oceniona nie wcześniej niż po 3 miesiącach od operacji (17,18).

Leczenie niedrożności nasieniowodów i najądrza

U pacjentów z niedrożnością najądrzy lub nasieniowodów, która może być wrodzona lub nabyta – np. w związku ze stanem zapalnym, urazem czy też wazektomią wykonaną w celach antykoncepcyjnych – można zastosować techniki mikrochirurgiczne. Mają one na celu uzyskanie lub przywrócenie drożności nasieniowodów. Zabiegi wykonywane są pod mikroskopem i wymagają dużego doświadczenia od operatora. Wyniki leczenia stanu po wazektomii, podane w pracy Belkera świadczą o wysokiej skuteczności powyżej opisanej procedury (19). Stosuje się także wszczepianie nasieniowodu do najądrza (wazoepidydymostomia - VEA). Wskazaniem do tego typu operacji jest brak lub zamknięcie światła nasieniowodu lub nieudana wazowazostomia (22). Jednocześnie dotychczasowe wyniki zbiorcze świadczą o niskiej, <1% skuteczności takiego postępowania.

Przecewkowa resekcja przewodu wytryskowego

Przyczyną niedrożności przewodu wytryskowego może być przewlekły stan zapalny stercza lub ucisk torbieli prostaty czy też pęcherzyków nasiennych. Jednak najczęstszą przyczyną jest wada wrodzona. Powyższe zaburzenia można leczyć stosując przecewkową resekcję przewodu wytryskowego (5).

Techniki rozrodu wspomaganego

Inseminacja domaciczna

W wielu przypadkach obniżonego potencjału płodności mężczyzny korzystnym rozwiązaniem jest wykorzystanie plemników w inseminacji domacicznej (IUI). Stosuje się ją poza tym w przypadkach spodziectwa, ejakulacji wstecznej, jak również przy impotencji.

U mężczyzn z ejakulacją wsteczną plemniki uzyskiwane są z moczu po odwirowaniu. Aby zniwelować zły wpływ kwaśnego środowiska moczu na plemniki stosuje się dwuwęglan sodu celem alkalizacji moczu.

Skuteczność inseminacji waha się w granicach od 5 do 10% na cykl. Zaleca się wykonanie maksymalnie 6 prób IUI w Wielkiej Brytanii, 12 – w Stanach Zjednoczonych i 3 – w innych krajach.

Biopsja jądra lub najądrza

Wszystkie poniżej opisane metody stosuje się celem uzyskania plemników do wykorzystania w zapłodnieniu pozaustrojowym. Plemniki możemy uzyskać dzięki aspiracji nasienia z jądra - TESA (Testicular Sperm Aspiration), ekstrakcji nasienia z jądra TESE (Testicular Sperm Extraction), mikrochirurgicznej aspiracji plemników z najądrza – MESA (Microsurgical Epidydymal Sperm Aspiration), przezskórnej aspiracji plemników z najądrza (Percutaneous Epidydymal Sperm Aspiration), otwartej biopsji jądra. Po zastosowaniu ICSI uzyskano prawidłowe ciążę również

w przypadkach pozyskania plemników przy niewydolności jądra, azoospermii po chemioterapii i zespole Klinefeltera. Dobrą predykcję obecności plemników w jądrach daje ocena poziomu FSH oraz inhibiny B. Niskie poziomy inhibiny B i wysokie poziomy FSH korelują z mniejszą szansą uzyskania plemników w biopsji (21,6)

Elektrostymulacja ejakulacji oraz stymulacja prącia przy pomocy wibratora

Duża grupa mężczyzn z urazem rdzenia kręgowego oraz z niektórymi chorobami neurologicznymi jest niepłodna w związku z zaburzeniami erekcji, ejakulacji i nieprawidłowymi parametrami nasienia. U pacjentów z brakiem ejakulacji w celu uzyskania plemników, oprócz biopsji jądra/najądrza, można wykorzystać elektrostymulację lub stymulację prącia przy pomocy wibratora. W ten sposób udaje się uzyskać plemniki, które w zależności od ilości można wykorzystać do inseminacji domacicznej (IUI) lub procedur zapłodnienia pozaustrojowego. Skuteczność IVF/ICSI z wykorzystaniem plemników pozyskanych przy zastosowaniu obydwu wyżej opisanych metod pozyskiwania nasienia jest porównywalna (23).

IVF z IMSI-MSOME / ICSI +FAMSI

U pacjentów z nieprawidłowym badaniem MSOME (Motile sperm organelle morphology examination) oraz prawidłową fragmentacją DNA plemnika można zaproponować w leczeniu procedurę IVF z IMSI-MSOME (IMSI-Intracytoplasmic Morphology Selected Sperm Injection) - iniekcja plemnika do komórki jajowej o szczegółowo ocenionej morfologii pod powiększeniem min. 600x (ocena struktury główki plemnika z uwzględnieniem ilości i jakości organelli). Natomiast u pacjentów z dodatkowo nieprawidłową fragmentacją DNA plemnika sugeruje się wykonanie separacji i ICSI +FAMSI (Functional fine, Acrosome activated, Morphologically Selected sperm Injection - Docytoplazmatyczna iniekcja funkcjonalnie prawidłowego zaktywowanego akrosomalnie morfologicznie prawidłowego plemnika). W przypadku FAMSI plemnik wybierany jest zarówno pod względem prawidłowej budowy, prawidłowego kształtu oraz optymalnych funkcji życiowych. Technika ta różni się od MSOME uwzględnieniem dodatkowych kryteriów przy ocenie jakości plemnika wprowadzanego do komórki jajowej. Jednocześnie zmniejsza ryzyko wybrania plemnika z obecnymi aneuploidami.

Leczenie niekonwencjonalne

Akupunktura, moxibustion, ziołolecznictwo.

Można znaleźć prace o wykorzystaniu akupunktury oraz moxibustion'u (technika przyżegania skóry przy użyciu piołunowego cygara). Według większości z nich uzyskuje się znaczną poprawę parametrów nasienia, zwłaszcza przy stosowaniu terapii przez cały cykl spermatogenezy (25). Również stosowanie tradycyjnego chińskiego ziołolecznictwa poprawia jakość nasienia poprzez wpływ na układ dokrewny (24,25,26).

Podsumowanie

Należy pamiętać, iż w dużej mierze jesteśmy w stanie zapobiegać obniżeniu płodności u mężczyzn. Winniśmy od najmłodszych lat zwracać uwagę dzieciom na zdrowy tryb życia. Na dzień dzisiejszy leczenie farmakologiczne w części przypadków jest mało skuteczne. Dlatego nieocenione korzyści niosą ze sobą techniki wspomaganego rozrodu.

Autorzy artykułu: lek. med. Mariusz Łukaszyk, prof. dr hab. Krzysztof Łukaszyk, Kierownik Klinik Leczenia Niepłodności INVICTA

Bibliografia:

1. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, Bernabeu R. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):812-8. Epub 2008 Mar 7.
2. Zampieri N, Zamboni C, Ottolenghi A, Camoglio FS. The role of lifestyle changing to improve the semen quality in patients with varicocele.. *Minerva Urol Nefrol.* 2008 Dec;60(4):199-204.

3. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Zhonghua Nan Ke Xue. Eur J Appl Physiol.*
4. Semen analysis of sterile patients among occupational computeremen. 2012 Jan 11 2008 Oct;14(10):914-6. He J, Liu HC, Yu WZ, Zou HY. Source Institute of Clinical Medicine, PLA Technological Center for Healthy Birth & Child Care, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China. hejiang8770@163.com
5. Sperffoff L. Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. *Medipage* 2007; 1346-1355
6. Zgliczyński W. *Endokrynologia. Medical Tribune Polska.* 2011; 647-649
7. Ramasamy R, Stahl PJ, Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. *Asian J Androl.* 2012 Jan;14(1):57-60. doi: 10.1038/aja.2011.63. Epub 2011 Dec 19.
8. Cakan M, Aldemir M, Topcuoglu M, Altuğ U. Role of testosterone/estradiol ratio in predicting the efficacy of tamoxifen citrate treatment in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic men. *Urol Int.* 2009;83(4):446-51. Epub 2009 Dec 8.
9. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000151.
10. Sterzik K, Rosenbusch B, Grab D, Heyden M, Lichtenberger K, Wolf A. The treatment of oligozoospermia with tamoxifen does not improve sperm quality. *Zentralbl Gynakol.* 1991;113(12):683-8.
11. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD007411.
12. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2005 Sep;84(3):662-71.
13. Armand Zini, 1,2 Maria San Gabriel, 1 and Abdulaziz Baazeem 1. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet.* 2009 August; 26(8): 427-432.
14. Hamada A, Agarwal A, Sharma R, French DB, Ragheb A, Sabanegh ES Jr. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. *Urology.* 2011 Dec;78(6):1320-5.
15. Branigan EF, Spadoni LR, Muller CH. *J Reprod Med.* Identification and treatment of leukocytospermia in couples with unexplained infertility. 1995 Sep;40(9):625-9.
16. Tomlinson MJ, Barratt CL, Cooke ID. *Fertil Steril.* Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. 1993 Dec;60(6):1069-75.
17. Al Bakri A; Lo K; Grober E; Cassidy D; Cardoso JP; Jarvi K. Time for improvement in semen parameters after varicocele. *J Urol.* 2012; 187(1):227-31
18. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does Varicocele Repair Improve Male Infertility? An Evidence-Based Perspective From a Randomized, Controlled Trial. *Eur Urol.* Dec 21 2010;
19. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID Department of Surgery, University of Louisville School of Medicine, Kentucky. *The Journal of Urology* [1991, 145(3):505-11]
20. Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod.* 1998 May;13(5):1230-4.
21. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2496-501.
22. Semczuk M. *Andrologia PZWL* 416-417.
23. Kathiresan AS, Ibrahim E, Aballa TC, Attia GR, Ory SJ, Hoffman DI, Maxson WS, Barrionuevo MJ, Lynne CM, Brackett NL. Comparison of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in male factor infertility patients with and without spinal cord injuries. *Fertil Steril.* 2011 Sep;96(3):562-6.
24. Tempest HG, Homa ST, Routledge EJ, Garner A, Zhai XP, Griffin DK *Syst Biol Reprod Med.* 2008 Jul-Aug;54(4-5):185-95. Plants used in Chinese medicine for the treatment of male infertility possess antioxidant and anti-oestrogenic activity.
25. Crimmel AS, Conner CS, Monga M. Withered Yang: a review of traditional Chinese medical treatment of male infertility and erectile dysfunction. *J Androl.* 2001 Mar-Apr;22(2):173-82.
26. Zheng RL, Zhang H. Effects of ferulic acid on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm motility, viability, lipid peroxidation, and cyclic nucleotides. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):581-6.