

# ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΠΑΥΛΟΥ ΠΑΝΑΓΟΥΛΑ MSc, PhD,  
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ,  
ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ

<https://chembiochemcosm.uniwa.gr/>



- ▶ **Υπογονιμότητα** είναι η αποτυχία ενός ζευγαριού να επιτύχει σύλληψη μετά από 12 μήνες επαρκούς σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Είναι μια σημαντική πρόκληση για την υγεία με κοινωνικές επιπτώσεις μεταξύ των ζευγαριών. Παρά την έλλειψη δεδομένων για τον παγκόσμιο επιπολασμό της υπογονιμότητας, το 2007 τεκμηριώθηκε ότι περίπου 72,4 εκατομμύρια ζευγάρια αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας παγκοσμίως. Αυτό αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των ζευγαριών.
- ▶ Σε αντίθεση με τη δημοφιλή εσφαλμένη αντίληψη ότι η υπογονιμότητα αποδίδεται στον **γυναικείο παράγοντα**, έχει διαπιστωθεί ότι περίπου το 30%-50% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς υπογονιμότητας οφείλεται σε ανδρικό παράγοντα (Ajayi & Akhigbe, 2017; Fronczak, Kim, & Barqawi, 2012; Yeşilli et al., 2005). Συνήθεις αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνουν:
  - ❑ γενετικές διαταραχές,
  - ❑ ενδοκρινοπάθειες,
  - ❑ ανοσολογικές διαταραχές και αντισώματα σπέρματος,
  - ❑ παθολογίες των όρχεων,
  - ❑ απόφραξη της αναπαραγωγικής οδού,
  - ❑ συστηματικές διαταραχές και φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η επιδιδυμο-ορχίτιδα.

# Πού οφείλεται η υπογονιμότητα στον άνδρα

Στους άνδρες η υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε:

- ▶ **Λοιμώξεις:** τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως τα χλαμύδια, η γονόρροια, η προστατίτιδα ή φλεγμονές στους όρχεις μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στην παραγωγή ή τη δίοδο του σπέρματος
- ▶ **Άλλες λοιμώξεις:** η παρωτίτιδα (parotitis) ή μαγουλάδες είναι μια λοιμώδης επιδημική ιογενής νόσος, η οποία μπορεί να προκαλέσει ορχίτιδα στους άνδρες και πιο σπάνια υπογονιμότητα (στεριότητα)
- ▶ **Κιρσοκήλη:** αποτελεί το πρώτο αίτιο υπογονιμότητας στους άνδρες. Η κιρσοκήλη αφορά σε διευρυμένες φλέβες του ενός ή και των δύο όρχεων (κιρσοειδής διάταση) με αποτέλεσμα να αυξάνεται η θερμοκρασία στον όρχι, να παραμένουν περισσότερη ώρα οι βλαβερές τοξίνες, με αποτέλεσμα τη μακροχρόνια καταστροφή των σπερματοζωαρίων.
- ▶ **Ορμονικά προβλήματα:** διαταραχές στην προλακτίνη, την τεστοστερόνη, τις TSH (θυρεοτροπίνη), LH, FSH
- ▶ **Γενετικές μεταλλάξεις:** γονίδια κυστικής ίνωσης, σύνδρομα (Klinefelter, Kallmann, Young, Kartagener) και διαταραχές χρωμοσώματος Y
- ▶ **Χρόνιες και εκ γενετής παθήσεις:** κρυπορχία, υψηλό σάκχαρο, νεφρική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση, παχυσαρκία, χρόνια έκθεση σε υψηλή θερμοκρασία (χαμάμ)
- ▶ **Τρόπος ζωής:** κακή διατροφή, αλκοόλ, ναρκωτικά, κάπνισμα, παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης, στρες
- ▶ **Έκθεση σε ακτινοβολία:** χρόνια έκθεση του άνδρα σε ακτινοβολία, καρκινογόνες ουσίες, αλλά και η θεραπείες για καρκίνο (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση)
- ▶ **Φάρμακα:** ορισμένα φάρμακα που λαμβάνονται κυρίως για χρόνιες παθήσεις μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα.

# Πού οφείλεται η υπογονιμότητα στη γυναίκα

Η υπογονιμότητα στη γυναίκα μπορεί να οφείλεται:

- ▶ Στην **ηλικία** της: όσο αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας τόσο μειώνονται οι πιθανότητες σύλληψης. Μετά τα 35 η γονιμότητά της μειώνεται πολύ, γι' αυτό συνιστάται να απευθυνθεί σε γιατρό μετά από 6 μήνες προσπαθειών, ενώ μετά τα 40 συνιστάται να απευθυνθεί ακόμη πιο σύντομα.
- ▶ Στον **σαλπιγγικό** παράγοντα: βλάβη ή απόφραξη των σαλπίγγων λόγω φλεγμονής που μπορεί να προκληθεί από χλαμύδια
- ▶ Σε συστηματικές **παθήσεις**: ενδομητρίωση, συμφύσεις, μειωμένο απόθεμα ωαρίων, πολυκυστικές ωοθήκες. Στις γυναίκες, η συχνότερη αιτία υπογονιμότητας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μία ενδοκρινοπάθεια που εκτιμάται ότι αφορά το 7-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα (υπερανδρογοναιμία), η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας και η πολυκυστική εικόνα της μιας ή και των δύο ωοθηκών στο υπερηχογράφημα. Η υπερανδρογοναιμία κλινικά εκδηλώνεται με αυξημένη τριχοφυΐα (δασυτριχισμός), ακμή και αλωπεκία. Η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας κλινικά εκδηλώνεται με διαταραχές στην έμμηνο ρύση (με συχνότερη την αραιομηνόρροια) και με υπογονιμότητα).
- ▶ Σε **ορμονικά** προβλήματα: αυξημένη προλακτίνη, θυρεοειδοπάθεια
- ▶ Σε προβλήματα στη **μήτρα**: ινομιώματα, πολύποδες
- ▶ Σε **φάρμακα και θεραπείες**: ορισμένα φάρμακα προκαλούν προσωρινή υπογονιμότητα (αποκαθίσταται όταν διακοπεί η λήψη τους), θεραπείες για τον καρκίνο (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία)
- ▶ Σε **διαταραχές της ωορρηξίας**: οι ωοθήκες δεν παράγουν ή απελευθερώνουν ωάρια

# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ▶ Τα φάρμακα, συνταγογραφούμενα και μη, έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεση της αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας.
- ▶ Η αύξηση της κατάχρησης ουσιών θα μπορούσε να ευθύνεται για την αύξηση του επιπολασμού της υπογονιμότητας, πιθανώς μέσω της επιρροής της στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.

# ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Εκτός από τα κυτταροτοξικά φάρμακα, άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα των ανδρών μέσω διαφόρων μηχανισμών:

- ▶ Μέσω της τροποποίησης των ορμονών του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικού άξονα
- ▶ Με μη ορμονικούς μηχανισμούς

Τα φάρμακα μπορεί άμεσα και έμμεσα να προκαλέσουν:

- σεξουαλική δυσλειτουργία
- εξασθένηση της σπερματογένεσης
- αλλοίωση της ωρίμανσης της επιδιδυμίδας

Αυτή η παρουσίαση συνοψίζει τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τον αρνητικό αντίκτυπο και τις συσχετίσεις των φαρμακολογικών θεραπειών στην ανδρική γονιμότητα (εξαιρουμένων των κυτταροτοξικών φαρμάκων), με σκοπό να καταστούν αυτά τα δεδομένα πιο άμεσα διαθέσιμα για το ιατρικό προσωπικό.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι επιδράσεις στη σπερματογένεση/ωρίμανση σπέρματος/σεξουαλική λειτουργία είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Όταν μια θεραπεία για την αναπαραγωγή δεν μπορεί να διακοπεί ή/και όταν η επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος/το DNA του σπέρματος είναι δυσνητικά μη αναστρέψιμη (Sulfasalazine, Azathioprine, Mycophenolate mofetil και Methotrexate), πρέπει να προτείνεται η κρυσουντήρηση των σπερματοζωαρίων πριν από τη θεραπεία.

Εάν ένας ασθενής παίρνει ένα φάρμακο, σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να σημειωθούν είναι:

1. Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας
2. Η διάρκειά της θεραπείας
3. Η περίοδος κατά την οποία λήφθηκε (ήταν μια κρίσιμη περίοδος κατά την ωρίμανση των όρχεων;)
4. Η δόση

Αυτές οι πληροφορίες μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες σε περίπτωση αλλαγής της σπερματογένεσης ή της στυτικής λειτουργίας ή της εκσπερμάτωσης.

# ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ;

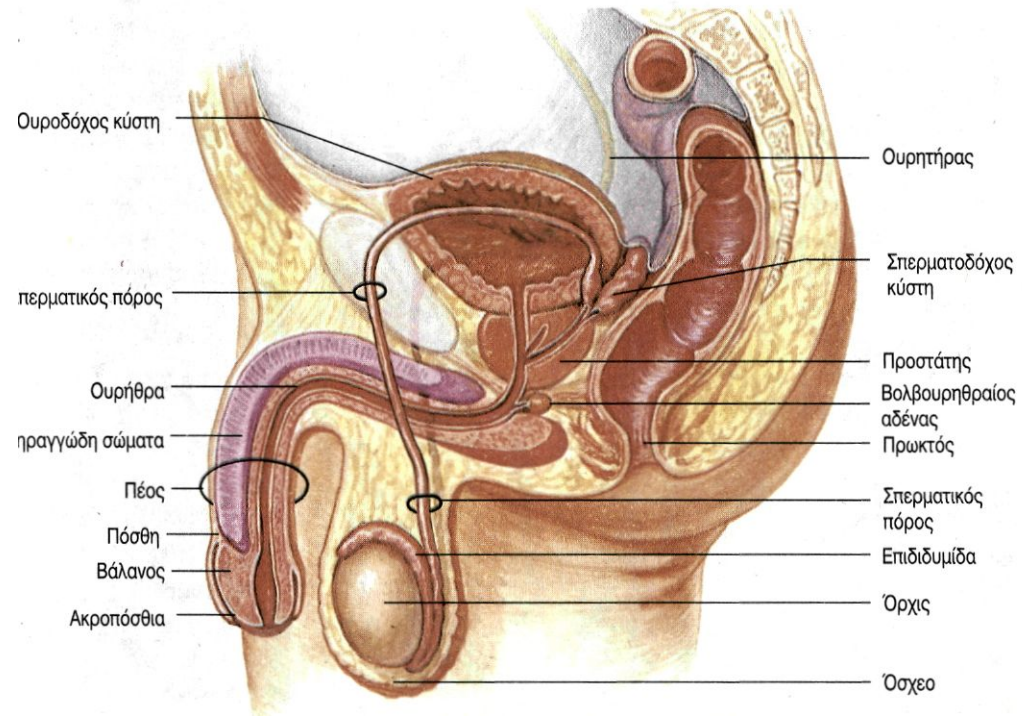
- ▶ Μέχρι τώρα υπάρχουν λίγες μελέτες που συνοψίζουν τον αντίκτυπο των φαρμάκων στην ανδρική γονιμότητα με εξαίρεση τις θεραπείες για τον καρκίνο. Είναι σημαντική η συλλογή επιστημονικών δεδομένων για κάθε εν λόγω μόριο, ώστε να μπορούμε να προσδιορίσουμε τον πραγματικό αντίκτυπο της θεραπείας μεταξύ των άλλων παραγόντων κινδύνου που συχνά συνδέονται στον ίδιο υπογόνιμο ασθενή.
- ▶ Αυτή η ανασκόπηση συγκεντρώνει τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αρνητική επίδραση των φαρμακολογικών θεραπειών στην ανδρική γονιμότητα: μελετώνται α) οι επιπτώσεις στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος και β) οι επιπτώσεις στη σεξουαλική λειτουργία. Περιλαμβάνονται συστάσεις για τη θεραπεία ζητημάτων γονιμότητας και σεξουαλικής λειτουργίας σε άνδρες που λαμβάνουν τις διάφορες θεραπείες που μελετήθηκαν. Μελετώνται φάρμακα με επίδραση στο σπέρμα ή/και τη σεξουαλική λειτουργία που αποδεικνύεται με καλό επίπεδο στοιχείων.
- ▶ Δεν περιλαμβάνονται επιπτώσεις των κυτταροτοξικών παραγόντων.



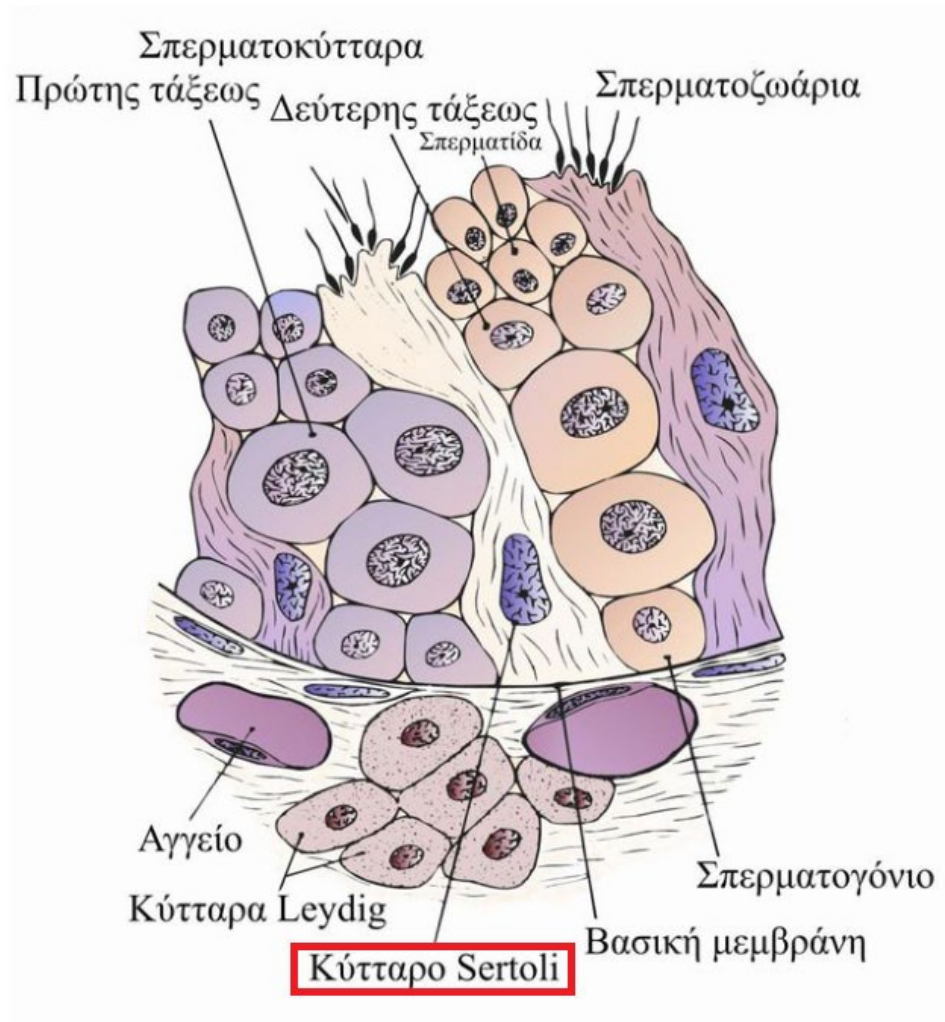
# A) ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- ▶ Μια φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τη σπερματογένεση παρεμποδίζοντας την εξωκρινή λειτουργία των όρχεων μεταβάλλοντας τα γεννητικά κύτταρα ή/και τα **κύτταρα Sertoli**. Τα κύτταρα Sertoli παίζουν υποστηρικτικό ρόλο στην επιβίωση και τη διαφοροποίηση των γεννητικών κυττάρων.
- ▶ Όταν ένα φάρμακο παρεμβαίνει στην ενδοκρινική λειτουργία των όρχεων μεταβάλλοντας τα **κύτταρα Leydig** ή διαταράσσει το σύστημα ορμονικής ρύθμισης (στο επίπεδο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης), η προκύπτουσα πτώση της τεστοστερόνης μπορεί επίσης να επηρεάσει την παραγωγή σπερματοζωαρίων (Εικ. 1).
- ▶ Τέλος, κάθε μόριο που είναι πιθανό να τροποποιήσει την ενδομυαλική αγγείωση ή να αλλάξει τη λειτουργία της επιδιδυμίδας μπορεί να επηρεάσει τις παραμέτρους του σπέρματος (Creasy, 2001) (Εικ. 1).

# Το αναπαραγωγικό σύστημα του άντρα



- ▶ Οι όρχεις είναι όργανα με διπλή λειτουργία: εξωκρινής είναι η παραγωγή σπερματοζωαρίων και ενδοκρινής είναι η παραγωγή ανδρογόνων και κυρίως τεστοστερόνης. Το όσχεο περιλαμβάνει τις επιδιδυμίδες και τους σπερματικούς πόρους, ενώ οι όρχεις συγκρατούνται στο όσχεο από τους σπερματικούς τόνους, οι οποίοι περιέχουν τους σπερματικούς πόρους, αγγεία, νεύρα και τους κρεμαστήρες μυς.
- ▶ Τα σπερματοζωάρια μετά την παραγωγή τους, ακολουθούν την αποχετευτική οδό του σπέρματος, η οποία αποτελείται από τις επιδιδυμίδες, τους σπερματικούς πόρους, τις σπερματικές ληκύθους, τους εκσπερματικούς πόρους και την ουρήθρα.
- ▶ Τα σπερματικά σωληνάρια (εξωκρινής μοίρα όρχεως) είναι σωληνίσκοι μήκους 0,3-1,5 m και διαμέτρου 150-300 μm που διατάσσονται ανά 2 ή 3 μέσα στα ορχικά λόβια. Στους δύο όρχεις υπάρχουν συνολικά 400-900 σπερματικά σωληνάρια. Τα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από τη βασική μεμβράνη, τα κύτταρα της σπερματογένεσης και τα στηρικτικά κύτταρα του Sertoli. Εκτός από την ανατομική στήριξη, η βασική μεμβράνη συμμετέχει και στη λειτουργικότητα του σπερματικού σωληναρίου: διαθέτει ικανότητα μεταβολισμού των στεροειδών και συμμετέχει, μαζί με τα κύτταρα του Sertoli, στον αιματοσωληναριακό φραγμό.
- ▶ Τα κύτταρα της σπερματογένεσης είναι κυτταρικά στοιχεία των σπερματικών σωληναρίων που προέρχονται από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Τα κύρια στάδια της κυτταρικής αυτής μετατροπής είναι: σπερματογόνια, σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, σπερματοκύτταρα δευτέρας τάξης, σπερματίδες και σπερματοζωάρια. Η διεργασία ωρίμανσης από το σπερματογόνιο στο ώριμο σπερματοζωάριο, ονομάζεται σπερματογένεση και διαρκεί περίπου  $70 \pm 4$  ημέρες.



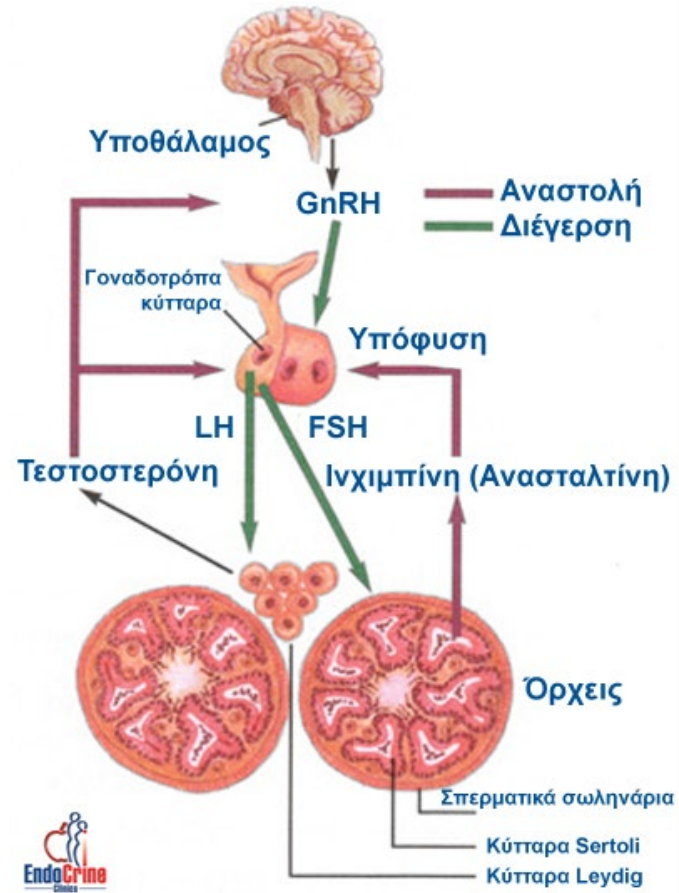
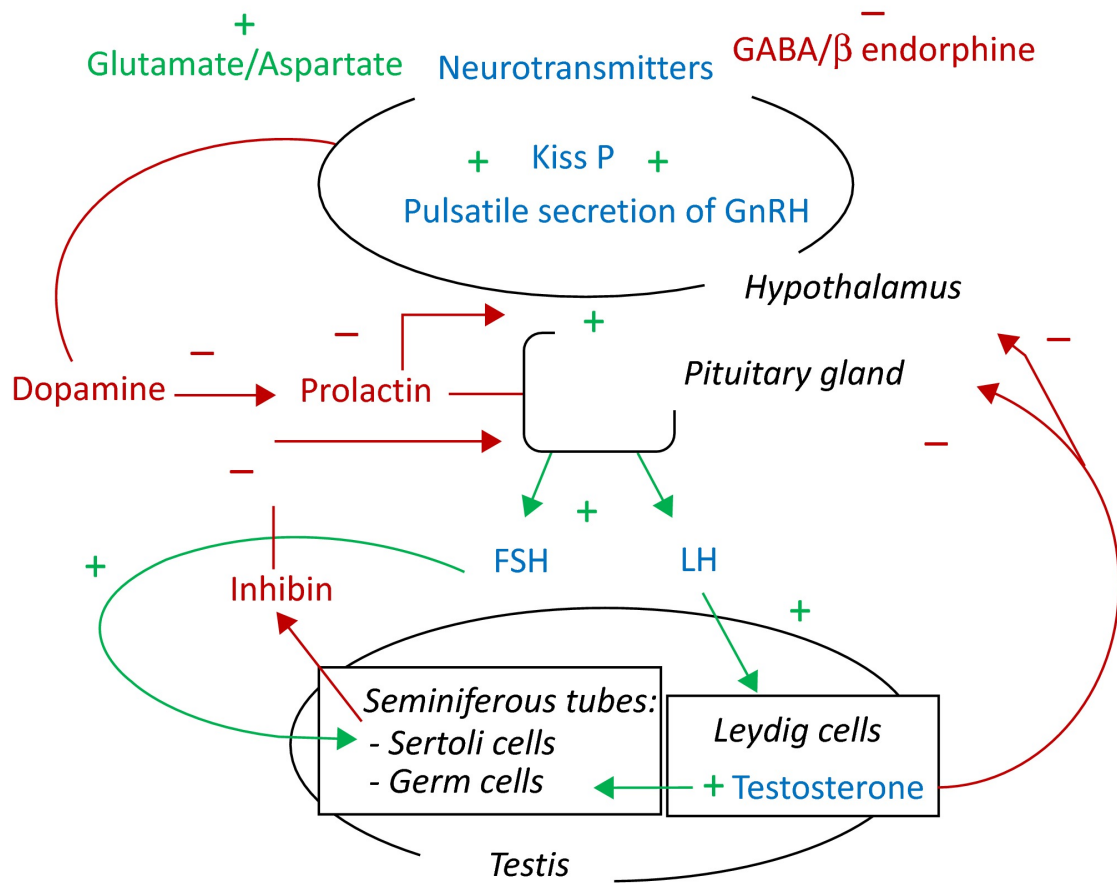
## ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

- ▶ Τα κύτταρα του Sertoli αποτελούν το κυρίως σώμα του σπερματικού σωληναρίου, περικλείουν τα κύτταρα της σπερματογένεσης, στηρίζονται στη βασική μεμβράνη και εκτείνονται μέχρι τον αυλό του σωληναρίου. Έχουν υποστηρικτικό ρόλο. Αμέσως μετά τη διαφοροποίησή τους, τα σπερματοζωάρια βρίσκονται στα σπερματικά σωληνάκια με την κεφαλή τους καθηλωμένα στα κύτταρα του Sertoli. Υπό την επίδραση της τεστοστερόνης, τα σπερματοζωάρια απελευθερώνονται στο αυλό των σπερματικών σωληναρίων. Οι αυλοί των διαφόρων σπερματικών σωληναρίων συμβάλλουν στο ορχικό δίκτυο (ή δίκτυο του Haller), το οποίο παροχετεύεται σε έναν ενιαίο περιελιγμένο σωλήνα, την επιδιδυμίδα, όπου αποθηκεύονται τα σπερματοζωάρια. Από το άκρο της επιδιδυμίδας αρχίζει η αποχετευτική οδός των σπερματοζωαρίων, η οποία καταλήγει στο έξω στόμιο της ουρήθρας.
- ▶ Η υπόφυση ρυθμίζει τη λειτουργία των όρχων, όπως και των ωθηκών, μέσω της έκκρισης των γοναδοτροπινών. Η σπουδαιότητα της FSH παραμένει αδιευκρίνιστη. Η θυλακιοτρόπος (ή ωθυλακιοτρόπος) ορμόνη (FSH) εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Κατά την διάρκεια της ωθυλακικής φάσης του έμμηνου κύκλου, η FSH διεγείρει την παραγωγή οιστραδιόλης από το ωθυλάκιο, δρώντας και οι δύο ορμόνες μαζί στη συνέχεια για την περαιτέρω ανάπτυξη του ωθυλακίου. Στο μέσο του κύκλου, η αύξηση των επιπέδων της FSH και της ωχρινότροπου ορμόνης (LH), ακολουθείται από την ωορρηξία. Κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, η FSH διεγείρει την παραγωγή της προγεστερόνης η οποία, μαζί με την οιστραδιόλη, διευκολύνει την απόκριση των ωθηκών στην LH. Κατά την εμμηνόπαυση, οι ωθήκες σταματούν να λειτουργούν, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της FSH. Στους άνδρες, η FSH διεγείρει στους όρχεις την παραγωγή ώριμων σπερματοζωαρίων. Θεωρείται ότι η ορμόνη αυτή διεγείρει τη σπερματογένεση μέσω ειδικών υποδοχέων της που υπάρχουν στα κύτταρα του Sertoli, όχι όμως πέραν του σταδίου των σπερματοκυττάρων πρώτης τάξης.

- ▶ Η ολοκλήρωση της σπερματογένεσης απαιτεί τεστοστερόνη, η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του Leydig. Η LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) επιδρά στα διάμεσα κύτταρα του Leydig και προκαλεί την έκκριση ανδρογόνων, ιδίως τεστοστερόνης.
- ▶ Τα διάμεσα κύτταρα Leydig (ενδοκρινής μοίρα όρχεως) βρίσκονται στον διάμεσο συνδετικό ιστό του όρχεως, ανάμεσα σε αγγεία και νεύρα και παράγουν ανδρογόνα. Η τεστοστερόνη είναι το ανδρογόνο του όρχεως με τον πιο σπουδαίο ρόλο, ενώ πιο περιορισμένος είναι ο ρόλος της ανδροστενδιόνης. Οι κύριες δράσεις των ανδρογόνων συνοψίζονται στη:
  - διέγερση της σπερματογένεσης,
  - στην εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (που αρχίζει με την ήβη),
  - στην έναρξη της ήβης,
  - στη διέγερση της ανάπτυξης του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος,
  - στη διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης για ανάπτυξη του σκελετού,
  - καθώς και στην επίδραση στη σεξουαλική και στην επιθετική συμπεριφορά.

# ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ-ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- ▶ Το αναπαραγωγικό σύστημα των ανωτέρων θηλαστικών και του ανθρώπου βασίζεται κυρίως στο  **τρίγωνο μεταξύ υποθαλάμου, υπόφυσης και γονάδων** (ωοθήκες ή όρχεις). Οι αδένες αυτοί εκκρίνουν διάφορες ουσίες με σκοπό να ρυθμίζουν ο ένας τη λειτουργία του άλλου. Έτσι εννορηστρώνεται με το καλύτερο τρόπο η παραγωγή ωαρίων και σπερματοζωαρίων με απώτερο σκοπό την αναπαραγωγή και τη διατήρηση του είδους του ανθρώπου.
  - ▶ Ο έλεγχος του αναπαραγωγικού άξονα αρχίζει από τον **υποθάλαμο** με:
    1. Την περιοδική παλμική απελευθέρωση της γοναδοεκλυτίνης (**GnRH**).
    2. Σε απάντηση στην GnRH, η **υπόφυση** εκκρίνει γοναδοτροπίνες (**FSH και LH**) στη κυκλοφορία του αίματος.
    3. Αυτές οι ορμόνες προκαλούν στη συνέχεια τη παραγωγή από τις γονάδες μιας ποικιλίας **στεροειδών ορμονών**, όπως οιστραδιόλη, προγεστερόνη, ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη, και πεπτιδικών ορμονών όπως inhibin, activin, and insulin-like growth factor-I.
  - ▶ Το σύνολο των ορμονών αυτών έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαμόρφωσης του φύλου, της εφηβείας, των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, και της αναπαραγωγής, την ωοθυλακιορρηξία και τη σπερματογένεση.
- \*\*\* Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η κισπεπτίνη (**kisspeptin**), που κωδικοποιείται από το γονίδιο Kiss1, και ο υποδοχέας αυτής GPR54, είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση της GnRH και τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.



Εικόνα 1. Ενδοκρινική ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας. Dubest & Pugeat ( 2005 ) και Courtois & Bonierbale ( 2016 ).



## Φαρμακευτικές θεραπείες που είναι υπεύθυνες για τις διαταραχές της σπερματογένεσης ή τις μεταβολές των παραμέτρων του σπέρματος και οι συστάσεις για τη θεραπεία υπογόνιμων ανδρών

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	<p><b>Αναστολείς mTOR:</b> Sirolimus</p> <p><b>Αναστολείς της καλσιουρίνης :</b> Cyclosporine, Tacrolimus</p> <p><b>Αντιμεταβολίτες :</b> Mycophenolate mofetil, Azathioprine</p> <p>Άλλα : Fingolimod</p>	<p><b><i>Sirolimus:</i></b> Αναστρέψιμη μεταβολή των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων</p> <p>Μειωμένο επίπεδο τεστοστερόνης</p> <p><b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><b><i>Κυκλοσπορίνη:</i></b> Αρouraίος: Μειωμένος αριθμός και κινητικότητα σπερματοζωαρίων</p> <p>Αναστολή σύνθεσης τεστοστερόνης</p> <p><b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><b><i>Azathioprine, Mycophenolate mofetil :</i></b> Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</p> <p><b><i>Fingolimod :</i></b> Αρouraίος: Καμία επίδραση στην ανδρική γονιμότητα κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών ασφάλειας</p> <p><b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p>	<p><b><i>Sirolimus:</i></b> Κρυοσυντήρηση</p> <p>Η αντισύλληψη είναι υποχρεωτική κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τετατογόνος στα ζώα και έλλειψη δεδομένων)</p> <p><b><i>Κυκλοσπορίνη :</i></b> Δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν</p> <p><b><i>Τακρόλιμους :</i></b> Ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις</p> <p><b><i>Azathioprine, Mycophenolate mofetil:</i></b> Κρυοσυντήρηση ή διακοπή της θεραπείας 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (μεταλλαξιόγono και τετατογόνo)</p> <p>Η αντισύλληψη είναι υποχρεωτική κατά τη διάρκεια της θεραπείας</p> <p><b><i>Fingolimod :</i></b> Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας (τετατογόνo σε ζώα)</p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Κορτικοστεροειδή	Πρεδνιζόνη, Πρεδνιζολόνη, Δεξαμεθαζόνη	<p><b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p>Άνθρωπος: Καμία γνωστή επίδραση στη σπερματογένεση</p> <p>Θεωρητικά, η έμμεση δράση στη σπερματογένεση είναι δυνατή με την αναστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας</p> <p><b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b></p>	<p><b>Ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις</b></p> <p><b>Η διακοπή των στεροειδών δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν</b></p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs ) και σαλικυλικά	<p>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs )</p> <p><b>Σαλικυλικά:</b></p> <p>Ακετυλοσαλικυλικό οξύ</p> <p>Σουλφασαλαζίνη (φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου)</p> <p><b>Άλλα σαλικυλικά :</b> Μεσαλαζίνη (ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου)</p>	<p><b>NSAIDs και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (+++) :</b></p> <p>Χρόνια δόση (&gt;6 μήνες): Αναστρέψιμη μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα, ζωτικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων (δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις)</p> <p><b>Σχετικά χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><i>In vitro:</i> Μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος</p> <p><b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><i>Σουλφασαλαζίνη (τοξικός μεταβολίτης: σουλφαπυριδίνη) :</i></p> <p>Αρουραίος και άνθρωπος (χρόνια δόση &gt; 2 μηνών): Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων</p> <p><b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><b>Άλλα σαλικυλικά:</b></p> <p>Μεσαλαζίνη: Μία μεμονωμένη περίπτωση αναστρέψιμης ολιγοσπερμίας</p> <p><b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p>	<p>Περιττή η κρυσουντήρηση <b><u>NSAIDs και ακετυλοσαλικυλικό οξύ:</u></b> Η διακοπή της θεραπείας δεν είναι απαραίτητη, ειδικά όταν οι παράμετροι του σπέρματος είναι φυσιολογικές</p> <p><b><u>Σουλφασαλαζίνη:</u></b> Αναστρέψιμη δράση 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας</p> <p>Εάν δεν είναι δυνατή η διακοπή της θεραπείας, συνιστάται κρυσουντήρηση</p> <p><b><u>Άλλα σαλικυλικά :</u></b> Δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας</p> <p>Προτιμώμενη εναλλακτική λύση στη σουλφασαλαζίνη σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν</p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Ανοσοτροποποιητές	<p><i>Μονοκλωνικά αντισώματα :</i>  Trastuzumab, Alemtuzumab,  Rituximab, Cetuximab,  Bevacizumab, Omalizumab, Anakinra  <i>Αναστολείς TNFα (tumor necrosis factor alpha):</i> Infliximab (νόσος του Crohn),  Adalimumab (Ρευματοειδής αρθρίτιδα), Etanercept (Ψωριασική αρθρίτιδα)</p>	<p><i>Μονοκλωνικά αντισώματα :</i>  Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</p>	<p><i>Μονοκλωνικά αντισώματα :</i> Ανεπαρκή δεδομένα για τη διατύπωση συστάσεων  <i>Αναστολείς TNFα:</i> Δεν είναι απαραίτητη η κρυσυντήρηση και η διακοπή της θεραπείας</p>
Ανοσοτροποποιητές	<p><i>Στοχευμένες θεραπείες:</i>  Dabrafenib (Μελάνωμα),  Vismodegib, Ipilimumab (καρκίνωμα νεφρών), Λεφλουνομίδη (αντιρευματικός παράγοντας)  Θαλιδομίδη  <i>Ιντερφερόνες α, β, γ</i>  <i>Ανοσοσφαιρίνες IV</i>  (ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις)</p>	<p>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</p>	<p><i>Dabrafenib, Vismodegib:</i> Κρυσυντήρηση πριν από τη θεραπεία  Διακοπή της θεραπείας πριν από τη σύλληψη  Ασφαλές σεξ όταν η σύντροφος είναι έγκυος (τερατογόνο στα ζώα)  <i>Ipilimumab :</i> Συνιστάται κρυσυντήρηση (προληπτικό μέτρο)  <i>Λεφλουνομίδη :</i>  Δεν είναι απαραίτητη η κρυσυντήρηση και η διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αντισύλληψη και διακοπή της θεραπείας σε ανθρώπους που θέλουν να συλλάβουν (έλλειψη δεδομένων και τερατογόνο σε ζώα)  <i>Θαλιδομίδη :</i> Διακοπή της θεραπείας σε άνδρες που θέλουν να συλλάβουν  Ασφαλές σεξ όταν η σύντροφος είναι έγκυος (τερατογόνο στον άνθρωπο)  <i>Ιντερφερόνες :</i> Δεν είναι απαραίτητη η κρυσυντήρηση και η διακοπή της θεραπείας  <i>Ανοσοσφαιρίνες IV :</i> Ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις</p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
<p><b>Αναστολείς των κινασών της θυροσίνης:</b>            Το Sorafenib χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από τις ακόλουθες νόσους:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (τύπος καρκίνου του ήπατος)</li> <li>• προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (τύπος καρκίνου του νεφρού) όταν η αντικαρκινική θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή ιντερλευκίνη-2 έχει αποτύχει ή δεν μπορεί να χορηγηθεί</li> <li>• διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (τύπος καρκίνου που προέρχεται από τα θυλακοειδή κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου) όταν ο καρκίνος έχει επιδεινωθεί ή έχει εξαπλωθεί, τοπικά ή σε άλλα μέρη του σώματος, και δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.</li> </ul>	<p>Sorafenib</p>	<p>Ποντίκι: Αλλαγή των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων            Σκύλος: Εκφύλιση σπερματαγωγών σωλήνων  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <i>In vitro</i>: Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p>	<p><b>Αναστρέψιμη δράση 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας</b></p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Οπιοειδή	Μορφίνη Κοκαΐνη	<p><i>Οπιοειδή</i> : επηρεάζουν την έκκριση ντοπαμίνης Αρουραίος και άνθρωπος: Πιθανή μείωση του επιπέδου τεστοστερόνης <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><i>Μορφίνη</i> : Αρουραίος (χρόνια δόση): Μείωση γονιμότητας <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p><i>Κοκαΐνη</i>: Άνθρωπος (χρόνια χρήση): Μεταβολή των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και τυπική μορφολογία των σπερματοζωαρίων <b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p> <p>Αρουραίος: Απόπτωση γεννητικών κυττάρων <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b></p>	Διακοπή της θεραπείας πριν από τη σύλληψη

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη	<i>Αναστολείς 5-α-αναγωγάσης:</i> Finasteride, Dutasteride <i>Αλφα-αναστολείς :</i> Ταμσουλοζίνη	<i>Finasteride, Dutasteride :</i> Μικρή μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης Μειωμένος αριθμός (± κινητικότητα) σπερματοζωαρίων, αλλά καμία επίδραση στη μορφολογία <b>Σχετικά καλό επίπεδο απόδειξης</b> <i>Ταμσουλοσίνη :</i> Αναστρέψιμη μεταβολή των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και τυπική μορφολογία των σπερματοζωαρίων Μείωση του όγκου της εκσπερμάτισης <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>	<i>Finasteride :</i> Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας πριν από τη σύλληψη. Αναστρέψιμη επίδραση σε 3-4 μήνες <i>Ταμσουλοσίνη:</i> Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις
Ορμονικές θεραπείες	<i>Αναβολικά στεροειδή,</i> <i>Τεστοστερόνη,</i> <i>ανδρογόνα,</i> <i>προγεσταγόνα,</i> <i>οιστρογόνα,</i> <i>ανάλογα GnRH</i>	Χρόνια δοσολογία: Αναστολή της σπερματογένεσης (± πλήρης) από ολιγοσπερμία σε αζωοσπερμία, ανάλογα με τον τύπο του μορίου. <i>Τεστοστερόνη :</i> Αζωοσπερμία που εμφανίζεται κατά μέσο όρο 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας <b>Πολύ καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Αναβολικά στεροειδή :</i> Κρυπτοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία με ατροφία των όρχεων (φαινόμενο παρόμοιο με την τεστοστερόνη, αποτέλεσμα παρόμοιο με την DHT, αποτέλεσμα παρόμοιο με τη νανδρολόνη-μοιάζει χημικά με την τεστοστερόνη. Έχει δειχθεί ότι επηρεάζει θετικά τον μεταβολισμό του ασβεστίου και ότι αυξάνει την οστική μάζα στην οστεοπόρωση. <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	<i>Τεστοστερόνη :</i> Ανάκτηση των αρχικών παραμέτρων του σπέρματος σε 3-7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας <i>Αναβολικά στεροειδή :</i> Επιδράσεις γενικά αναστρέψιμες σε 4-12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας <i>Προσθήκη HCG ή antiE2 :</i> Πιθανή σταθερότητα της σπερματογένεσης, αλλά επίμονη μεταβολή της ποιότητας του σπέρματος <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιανδρογόνα φάρμακα	Οξεική κυπροτερόνη (Ανδρογόνο-εξαρτώμενες παθήσεις γυναικών) Φλουταμίδη (καρκίνος προστάτη)	<i>Οξεική κυπροτερόνη</i> : μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Ολιγοσπερμία και μερικές φορές αζωοσπερμία <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Φλουταμίδη</i> : Πίθηκος/Αρουραίος: Μείωση του όγκου των όρχεων και μείωση της σπερματογένεσης (σπερματοκύτταρα και σπερματοζώαρια) Μειωμένο επίπεδο τεστοστερόνης εντός του όρχεως <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	<i>Οξεική κυπροτερόνη</i> : Αναστρέψιμη επίδραση σε 6-22 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας Εάν δεν είναι δυνατή η διακοπή της θεραπείας, μπορεί να προταθεί κρυσυντήρηση
Διουρητικά	<i>Καλιοσυντηρητικά διουρητικά</i> : Σπιρονολακτόνη	<i>Σπιρονολακτόνη</i> : Πιθανή έκπτωση της κινητικότητας του σπέρματος <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή της θεραπείας



Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιβιοτικά	<i>Νιτροφουραντοΐνη</i> <i>Μακρολίδες</i> : Ερυθρομυκίνη	<i>Νιτροφουραντοΐνη</i> : Άνθρωπος: Μειωμένος αριθμός και κινητικότητα σπερματοζωαρίων Υψηλή δόση: Πιθανή απόφραξη της σπερματογένεσης <b>Σχετικά χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Ερυθρομυκίνη</i> : <i>In vitro</i> /Ζώα: Μειωμένη κινητικότητα και επιβίωση των σπερματοζωαρίων (υψηλή δόση) <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή Αντιβιοτική θεραπεία που συνιστάται για λοιμώξεις των όρχεων και επιδιδυμίδα
Αντιβιοτικά	<i>Κοτριμοξαζόλη</i> (Σουλφαμεθοξαζόλη/Τριμεθοπρίμη) <i>Τετρακυκλίνες</i> <i>Αμινοζίδες</i> : Γενταμυκίνη, Νεομυκίνη, Στρεπτομυκίνη <i>πενικιλίνες</i> <i>Κινολόνες</i> : Οφλοξασίνη	Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης	Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή Αντιβιοτική θεραπεία που συνιστάται για λοιμώξεις των όρχεων και επιδιδυμίδα

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Ανθελονοσιακά	Χλωροκίνη	Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων	Ανεπαρκή δεδομένα για την υποβολή προτάσεων
Αντιμυκητιακά φάρμακα	<i>Αζολικά αντιμυκητιακά :</i> Κετοконаζόλη, Φλουконаζόλη Αμφοτερικίνη Β	<i>Κετοконаζόλη :</i> Ποντίκι: Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> Χρόνια χρήση: Μειωμένη τεστοστερόνη ορού <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	<i>Κετοконаζόλη :</i> Διακοπή της θεραπείας πριν από τη σύλληψη Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή
		<i>Φλουконаζόλη :</i> Κουνέλι: Μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος (εκτός αν η κετοконаζόλη) και ο όγκος της εκσπερμάτισης Μειωμένη τεστοστερόνη ορού <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Αμφοτερικίνη Β :</i> Κουνέλι: Πιθανός αντίκτυπος κατά τη διάρκεια της σπερμάτωσης <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	<i>Φλουконаζόλη :</i> Αναστρέψιμη δράση σε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας <i>Αμφοτερικίνη Β :</i> Ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις
Αντιβακτηριδιακό φάρμακο	Μετρονιδαζόλη	Αρουραίος (χρόνια δόση > 1 μήνα): Μείωση του βάρους των όρχεων και της επιδιδυμίδας Μείωση της σπερματογένεσης και των παραμέτρων του σπέρματος <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Αναστρέψιμη δράση σε 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιικά φάρμακα	<i>Ριμπαβιρίνη (HCV) Acyclovir</i>	<i>Ριμπαβιρίνη :</i> <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης Συγχυτικοί Παράγοντες που σχετίζονται με τη Λοίμωξη της Ηπατίτιδας C</b> <i>Χρόνια ηπατίτιδα C:</i> Μειωμένη κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων <i>Μειωμένο επίπεδο τεστοστερόνης</i> <i>Ακυκλοβίρη :</i> <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <b>Αποτελέσματα διαμάχης με συγχυτικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη μόλυνση του ιού</b>	<i>Ριμπαβιρίνη :</i> Ανάκτηση των αρχικών παραμέτρων του σπέρματος σε 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας Υποχρεωτική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας Κρυσταλλοποίηση ή διακοπή της θεραπείας 7 μήνες πριν τη σύλληψη (μεταλλαξιόγonos δράση) <i>Acyclovir :</i> Αναστρέψιμη δράση σε 70 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας
Αντιικά φάρμακα	<i>Αντιρετροϊκή θεραπεία (ARVs)</i>	<i>Αντιρετροϊκή θεραπεία:</i> Χαμηλό επίπεδο ενδείξεων <b>Αποτελέσματα διαμάχης με συγχυτικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη μόλυνση από τον ιό HIV</b> <i>Saquinavir:</i> Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων <i>Αν και ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν μια δυσμενή επίδραση των αντιρετροϊκών φαρμάκων στις παραμέτρους του σπέρματος, δεν διατηρήθηκε κανένα συμπέρασμα σχετικά με τη γαμετική επίδραση αυτών των φαρμάκων</i>	<i>Αντιρετροϊκή θεραπεία :</i> Αρνητικές επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος εξισορροπούνται από τα ιατρικά οφέλη της πολυθεραπείας ΔΕΝ συνιστάται η διακοπή της αντιρετροϊκής θεραπείας

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Ρετινοϊκοί παράγοντες	Ισοτρετινοΐνη, Ρετινοϊκό οξύ, Ασιτρετίνη	<p><i>Ισοτρετινοΐνη :</i>  Ζώα: Αυξημένη απόπτωση των γεννητικών κυττάρων  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  Άνθρωπος (συνήθεις δόσεις στη δερματολογία): Δεν έχει αναφερθεί επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος  <b>Σχετικά χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <i>Ασιτρετίνη:</i>  Σαύρα: Αλλοίωση σπερματογόνου επιθηλίου  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  Άνθρωπος: Δεν αναφέρθηκαν επιπτώσεις</p>	<p>Περιττή κρυσουτήρηση  Διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν  Ασφαλές σεξ όταν η σύντροφος είναι έγκυος (σοβαρά τερατογόνο)  [Ωστόσο, δεν αναφέρθηκε τερατογόνος δράση σε αυτό το πλαίσιο]</p>
Αντιγαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	<i>Σιμετιδίνη</i> <i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων: Λανσοπραζόλη</i>	<p><i>Σιμετιδίνη :</i>  Αρουραίοι: Άμεση τοξικότητα σε σπερματοφόρους σωλήνες  Έμμεση τοξικότητα από ανταγωνισμό με υποδοχείς τεστοστερόνης  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  Άνθρωπος: Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων  <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>  <i>Λανσοπραζόλη:</i>  Αρουραίοι: Αναστολή της σύνθεσης τεστοστερόνης  Η αύξηση του επιπέδου της LH εμπλέκεται στην πρόκληση όγκων κυττάρων Leydig. <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο απόδειξης</b>  Άνθρωπος: Δεν αναφέρθηκαν επιπτώσεις</p>	<p>Σιμετιδίνη: Αναστρέψιμη δράση σε 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας</p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντικαταθλιπτική θεραπεία	<p><i>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά :</i>  <i>Ιμιπραμίνη</i>  <i>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs):</i> Φλουοξετίνη, Παροξετίνη, Σερτραλίνη, Φλουβοξαμίνη, Σιταλοπράμη, Βενλαφαξίνη  <i>Αναστολείς μονοαμινικών οξειδασών (MOAI):</i> Μοκλοβεμίδη</p>	<p><i>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ± Αναστολείς οξειδασών μονοαμινών:</i> Πιθανή έμμεση επίδραση στη σπερματογένεση (υπερπρολακτιναίμια) <i>Ιμιπραμίνη :</i> <i>In vitro:</i> Μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>SSRIs :</b> Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων (αμφιλεγόμενη)  <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>  <b>Αυξημένος κατακερματισμός του DNA του σπέρματος (παροξετίνη +++)</b>  <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>  <i>Μπουσπιρόνη:</i>  Πιθανή επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος  <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>  <i>Άλατα λιθίου:</i>  <i>Αρουραίος:</i> Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος και μείωση της ποιότητας του σπέρματος <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο απόδειξης</b></p>	<p><i>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και SSRIs:</i>  η διακοπή ή η αλλαγή στην τάξη προτιμάται σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν  <i>Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης :</i>  Αναστρέψιμη επίδραση σε 1-2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας</p>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιψυχωτική θεραπεία	<i>Κλασικά νευροληπτικά:</i> Φαινοθειαζίνες: Χλωροπρομαζίνη Βουτυροφαινόνες: Αλοπεριδόλη «Άτυπα νευροληπτικά»: Μετοκλοπραμίδη (αντιεμετικό)	Υπερπολακτιναιμία με θεωρητική επίδραση στη σπερματογένεση και την ποιότητα του σπέρματος <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Ανεπαρκή δεδομένα για την υποβολή προτάσεων
Αντιεπιληπτική θεραπεία	Valproate Φαινυτοΐνη Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη	<i>Βαλπροϊκό :</i> Αρουραϊός: Μειωμένος όγκος όρχεων <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> Άνθρωπος: Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα (++) και μορφολογία των σπερματοζωαρίων Αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων (ανδροστενοδιόνη) <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <i>Φαινυτοΐνη :</i> Μειωμένος αριθμός και κινητικότητα σπερματοζωαρίων (++) <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <i>Καρβαμαζεπίνη :</i> Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος. Μειωμένος αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <i>Οξκαρβαζεπίνη :</i> Μειωμένη μορφολογία των σπερματοζωαρίων <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <b>Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα</b> <b>Συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιληπτική νόσο</b> <b>Δύσκολο να μελετηθούν ασθενείς χωρίς επιληπτική θεραπεία για ηθικούς λόγους</b>	Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών ασφάλειας Αλλά τις περισσότερες φορές, η διακοπή του φαρμάκου είναι αδύνατη Δεν υπάρχει ειδική σύσταση για τη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε υπογόνιμο άνδρα Αναστρέψιμη επίδραση μετά τη διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών ασφάλειας Αλλά τις περισσότερες φορές, η διακοπή του φαρμάκου είναι αδύνατη <b>Δεν υπάρχει ειδική σύσταση για τη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε υπογόνιμο άνδρα</b>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Φάρμακο για την ουρική αρθρίτιδα	Κολχικίνη	Ορισμένες περιπτώσεις αναφέρθηκαν με μείωση των παραμέτρων του σπέρματος <i>In vitro</i> : Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων (Σειρά περιπτώσεων)</b>	Το φάρμακο μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς που θέλουν να συλλάβουν
Για τη χοληστερίνη	<b>Στατίνες</b> : Πραβαστατίνη, Σιμβαστατίνη, Ατορβαστατίνη <b>Φιμπράτες</b>	<b>Στατίνες</b> : Πραβαστατίνη, Σιμβαστατίνη, Ατορβαστατίνη Άνθρωπος (συνήθεις δόσεις): Καμία επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος Αουραίος (Υψηλή δόση): Μείωση των παραμέτρων του σπέρματος κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών ασφάλειας για την πραβαστατίνη <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <b>Γεμφιβροζίλη</b> : Αουραίος (υψηλή δόση): Μειωμένη γονιμότητα κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών ασφάλειας <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Ανεπαρκή δεδομένα για την υποβολή προτάσεων
Αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης	Sildenafil	<i>In vitro</i> : Αυξημένη κινητικότητα του σπέρματος <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιυπερτασικά φάρμακα	<p><b>Βήτα-αναστολείς :</b>            Προπρανολόλη: μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς            Καρβεδιλόλη: μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς και δράση στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς            Μετοπρολόλη: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς            Ατενολόλη: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς            Acebutolol: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς            Νεπιβολόλη: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς και απελευθερωτής NO</p> <p><b>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου:</b>            Νιφεδιπίνη, Αμλοδιπίνη, Βεραπαμίλη και Διλτιαζέμη</p> <p><b>Ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACE):</b>            Captopril, Enalapril</p> <p><b>Αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση:</b>            Methyl-dopa</p>	Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων	Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συστάσεις Περιορισμένη συνταγογράφηση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε νεαρούς ασθενείς στην αναπαραγωγική ηλικία



## Συμπτωματική θεραπεία της αλλαγής των παραμέτρων του σπέρματος με αντιοξειδωτικά

- ▶ Το **οξειδωτικό στρες** (που προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών οξυγονούχων ριζών (ROS) και της δραστηριότητας του αντιοξειδωτικού συστήματος) πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας.
- ▶ Είναι υπεύθυνη, μεταξύ άλλων, για την απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης και του DNA στα σπερματοζώαρια, αλλοιώνοντας έτσι την ικανότητά τους να γονιμοποιούν το ωάριο.
- ▶ Ένας αριθμός μελετών υποδηλώνει ότι η συμπλήρωση με αντιοξειδωτικά από το στόμα (βιταμίνες C και E, ψευδάργυρος, σελήνιο, φυλλικά, καρνιτίνη και καροτενοειδή), θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος σε υπογόνιμους ασθενείς των οποίων το σπέρμα βρέθηκε να περιέχει υπερβολικό ROS (που αποδεικνύεται από μειωμένο κατακερματισμό του DNA, αυξημένη κινητικότητα σπέρματος, κ.λπ.).
- ▶ **Ωστόσο, τα στοιχεία που επιβεβαιώνουν την ευεργετική επίδραση αυτών των μορίων δεν είναι καθόλου πειστικά, καθώς άλλα δεδομένα δεν υποδεικνύουν καμία βελτίωση με αυτόν τον τύπο θεραπείας (Rosset al ., 2010).**

## Συμπτωματική θεραπεία της αλλαγής των παραμέτρων του σπέρματος με αντιοξειδωτικά

- ▶ Μελέτες που έχουν αξιολογήσει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ μιας φαρμακευτικής αγωγής και αυξημένου ROS στο σπέρμα είναι σχεδόν ανύπαρκτες. Στα ζώα, η χορήγηση κυκλοροτοξικών μορίων (Cyclophosphamide) μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα της καταλάσης (συστατικό του αντιοξειδωτικού συστήματος ενζύμων) στους όρχεις, με αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες (Tremellen, 2008). Άλλα φάρμακα, όπως η σουλφασαλαζίνη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα αντιβιοτικά, θα μπορούσαν επίσης να διεγείρουν την παραγωγή ROS (Narayana, 2008a ; Tremellen, 2008 ; Alonso et al ., 2009 ).
- ▶ Τα αντιοξειδωτικά πιστεύεται ότι είναι αναποτελεσματικά στους άνδρες των οποίων η υπογονιμότητα δεν προκαλείται από οξειδωτικό στρες. Οποιαδήποτε αλλαγή στη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ της συγκέντρωσης των αντιοξειδωτικών μορίων και της συγκέντρωσης των μορίων ROS θα μπορούσε να αποδειχθεί ακόμη και επιβλαβής, επειδή η φυσιολογική παραγωγή των ROS παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ικανότητας αντίδρασης των σπερματοζωαρίων και/ή στο ακροσωμάτιο και στην ικανότητα γονιμοποίησης ωαρίων (Bolle et al ., 2002 · Ménézis et al ., 2007 · Desai et al ., 2009 )
- ▶ Ως εκ τούτου, τα αντιοξειδωτικά δεν πρέπει να συνταγογραφούνται συστηματικά σε περιπτώσεις μεταβολής των παραμέτρων του σπέρματος.

## B) Μηχανισμοί δράσης φαρμάκων στις σεξουαλικές λειτουργίες.

- ▶ Μια στύση προκύπτει από τη διόγκωση του σπραγγώδους σώματος, το οποίο εμποτίζεται με αίμα μετά από μια σειρά νευρολογικών συμβάντων και την ενεργοποίηση αγγειακών μεσολαβητών που εμπλέκονται στη φυσιολογία της στυτικής λειτουργίας. Όταν ένα βιοδραστικό μόριο παρεμβαίνει σε αυτούς τους μηχανισμούς, μπορεί να προκύψει στυτική δυσλειτουργία. Οι νυχτερινές στύσεις εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Επομένως, μια ανεπάρκεια ανδρογόνων μπορεί να είναι αιτία στυτικών διαταραχών.
- ▶ Η εκσπερμάτιση συμβαίνει ως απάντηση σε μια σειρά νευρομυϊκών συμβάντων που οδηγούν στην εκπομπή και στη συνέχεια στην αποβολή του σπέρματος από την ουρήθρα. Οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτά τα συμβάντα μπορεί να τροποποιήσει τη λειτουργία της εκσπερμάτωσης και μπορεί να είναι αιτία διαταραχών της εκσπερμάτωσης (ολική ή μερική ανάδρομη εκσπερμάτιση στην ουροδόχο κύστη, εκσπερμάτιση, καθυστερημένη εκσπερμάτιση κ.λπ.)
- ▶ Η ανδρική σεξουαλική δραστηριότητα εξαρτάται από το ντοπαμινεργικό σύστημα και τις ορμόνες του φύλου (ανδρογόνα). Ο εγκεφαλικός του έλεγχος υπόκειται στην ανασταλτική επίδραση του συστήματος οπιοειδών. Μια ανεπάρκεια ντοπαμίνης ή ανδρογόνων μπορεί επομένως να προκαλέσει απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας.
- ▶ Ομοίως, εάν μια φαρμακευτική ουσία επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί επίσης να έχει δυσμενή επίδραση στην ανδρική λίμπιντο.

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Κορτικοστεροειδή	Πρεδνιζόνη, Πρεδνιζολόνη, Δεξαμεθαζόνη	Δεν αποκλείεται η στυτική δυσλειτουργία και η μειωμένη λίμπιντο <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις
Ανοσοτροποποιητές	Ipilimumab	Πιθανή στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Συνιστάται κρυσουντήρηση (προληπτικό μέτρο)
Αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών	Sorafenib	Περιγράφονται περιπτώσεις στυτικής δυσλειτουργίας <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	Απουσία συγκεκριμένων συστάσεων
Οπιοειδή	Μορφίνη, Κοκαΐνη	Χρόνια χρήση: Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	Διακοπή πριν από τη σύλληψη
Αναλγητικά	Tramadol	Καθυστερημένη εκσπερμάτιση Καταστολή και μειωμένη επιθυμία (δράση στους υποδοχείς οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα) <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	<b>Χρησιμοποιείται (off-label) για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης</b>
Θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη	<b>Άλφα-αναστολείς :</b> Ταμσουλοσίνη, Δοξαζοσίνη, Σιλοδοσίνη, Αλφουζοσίνη και Τεραζοσίνη	<b>Άλφα-αναστολείς : Καμία βλάβη της στυτικής λειτουργίας</b> Διαταραχές εκσπερμάτωσης (εκσπερμάτιση/παλίνδρομη εκσπερμάτιση) ειδικά για ταμσουλοζίνη και σιλοδοσίνη Διατηρείται οργασμός <b>Σχετικά καλό επίπεδο απόδειξης παρά την παρουσία συγχυτικών παραγόντων (ασθένεια)</b>	<b>Ταμσουλοσίνη :</b> Διαταραχές εκσπερμάτωσης: προτιμήστε έναν άλλο άλφα-αναστολέα (π.χ. Alfuzosin/Terazosin)

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη	Φιναστερίδη	<i>Finasteride</i> : Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο Δυσλειτουργία εκσπερμάτισης (πιο σπάνια) Σχετικά καλό επίπεδο απόδειξης παρά την παρουσία συγχυτικών παραγόντων (ασθένεια)	<i>Finasteride</i> : Απουσία συγκεκριμένων συστάσεων
Αντιανδρογόνα φάρμακα	Οξεϊκή κυπροτερόνη <i>Μη στεροειδή αντιανδρογόνα</i> : Bicalutamide, Flutamide, Nilutamide	<i>Οξεϊκή κυπροτερόνη</i> : Στυτική δυσλειτουργία (σχετιζόμενη με γυναικομαστία) Μειωμένη λίμπιντο <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Μη στεροειδή αντιανδρογόνα</i> : Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	
Ορμονικές θεραπείες	<i>Ανάλογα GnRH</i> : Triptorelin, Leuprorelin, Goserelin, Buserelin	Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο (γυναικομαστία) <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>	
Διουρητικά	<i>Καλιοσυντηρητικά διουρητικά</i> : Σπιρονολακτόνη, Επλερενόνη <i>Θειαζιδικά διουρητικά</i> : Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone	<i>Σπιρονολακτόνη</i> : Στυτική δυσλειτουργία (γυναικομαστία) Αντι-ανδρογόνο αποτέλεσμα <b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b> <i>Eplerenone</i> : Μικρή επίδραση <i>Θειαζιδικά διουρητικά</i> : Στυτική δυσλειτουργία Διαταραχές εκσπερμάτωσης (καθυστερημένη εκσπερμάτιση/παλίνδρομη εκσπερμάτιση) και μειωμένη λίμπιντο <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>	<i>Σπιρονολακτόνη</i> : Απουσία ειδικών συστάσεων <i>Θειαζιδικά διουρητικά</i> : Θεραπεία υπέρτασης: Δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας (όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών διαταραχών) Σε νεαρούς ασθενείς, προτιμήστε (αν είναι δυνατόν) άλλη αντιυπερτασική θεραπεία (Sartans)

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιμυκητιακά φάρμακα	Κετοконаζόλη	Κανένα επίπεδο απόδειξης	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις
Αντιρετροϊκή θεραπεία	<i>Αναστολείς πρωτεάσης</i> : Ritonavir, Saquinavir	Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης Συγχυτικοί Παράγοντες</b>	ΔΕΝ συνιστάται η διακοπή (όφελος της αντιρετροϊκής θεραπείας +++)
Αντιισταμινικά	Σιμετιδίνη	Υψηλή δόση: Πιθανή στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο (αντιανδρογόνο δράση) <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις
Αντικαταθλιπτική θεραπεία	<b>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά</b> : Ιμιπραμίνη, Κλομιπραμίνη, Αμιτρυπίνη <b>Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</b> : φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη, βενλαφαξίνη <b>Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (MOAI)</b> : Moclobemide, Doxepine <b>Αναστολείς επαναπρόσληψης κατεχολαμινών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη)</b> : Βουπροπιόνη <b>Άλλα αντικαταθλιπτικά</b> : Mirtazapine, Buspirone Άλατα λιθίου	<i>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</i> : Στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εκσπερμάτωσης (εκσπερμάτιση/καθυστερημένη εκσπερμάτιση/παλίνδρομη εκσπερμάτωση) και μειωμένη λίμπιντο Ανοργασμία <b>Μοκλοπεμίδη</b> : λιγότερο συχνή στυτική δυσλειτουργία <b>Βουπροπιόνη, Μιρταζαπίνη, Βουσπιρόνη</b> : Μειωμένη στυτική δυσλειτουργία Άλατα λιθίου : Πιθανή στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο (αναζήτηση για υποκείμενο υποθυρεοειδισμό) <b>Συγχυτικοί Παράγοντες</b> <b>Δυσκολία διαχωρισμού Επίδραση Φαρμάκων και Επίδραση Ασθένειας</b> <b>Αλλά σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων για τον παγκόσμιο αντίκτυπο των αντικαταθλιπτικών στη σεξουαλική δυσλειτουργία</b>	Τις περισσότερες φορές, η διακοπή του φαρμάκου είναι αδύνατη (κατάθλιψη = χρόνια πάθηση) <b>Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά</b> : Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτωσης <b>Μοκλοπεμίδη, βουπροπιόνη, μιρταζαπίνη</b> : Να προτιμάται σε περίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας Εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας: Αλλάξτε κατηγορία φαρμάκου εάν είναι δυνατόν Ενδιαφέρον για διακοπές ναρκωτικών ; Προσαρμογή δοσολογίας;! <b>Προσοχή ! Η αλλαγή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας είναι δύσκολη υπόθεση</b>

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιψυχωτική θεραπεία	<p><i>Κλασικά νευροληπτικά :</i>  Φαινοθειαζίνες:  Χλωροπρομαζίνη  Βουτυροφαινόνες:  Αλοπεριδόλη  Benzamides: Amisulpride,  Sulpiride  <i>Άτυπα νευροληπτικά :</i>  Κλοζαπίνη, Ρισπεριδόνη,  Ολανζαπίνη, Κουετιαπίνη,  Αριπιπραζόλη</p>	<p><i>Κλασικά νευροληπτικά :</i> Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο (φαινοθειαζίνες ++)  Διαταραχές εκσπερμάτωσης (καθυστερημένη εκσπερμάτιση, εκσπερμάτιση, ανάδρομη εκσπερμάτιση)  Ανοργασμία  <i>Άτυπα νευροληπτικά :</i> Σεξουαλική δυσλειτουργία λιγότερο συχνή σε σύγκριση με τα τυπικά νευροληπτικά  Ρισπεριδόνη: Άτυπο αντιψυχωσικό που προκαλεί το μεγαλύτερο μέρος της στυτικής δυσλειτουργίας  Ολανζαπίνη, Κλοζαπίνη: Πιθανή στυτική δυσλειτουργία  Κλοζαπίνη, Ρισπεριδόνη, Ολανζαπίνη: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάδρομης εκσπερμάτωσης  Κουετιαπίνη, Αριπιπραζόλη: Χαμηλότερη συχνότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας  <b>Σχετικά χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Δύσκολο να προσδιοριστεί ο αντίκτυπος στη σεξουαλική λειτουργία λόγω της Ένωσης Ψυχιατρικών Νόσων</b></p>	<p>Τις περισσότερες φορές, η διακοπή του φαρμάκου είναι αδύνατη (ψυχιατρική νόσος = χρόνια πάθηση)  Εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας:  Αλλάξτε κατηγορία φαρμάκου εάν είναι δυνατόν  <b>! Προσοχή !</b>  <i>Η αλλαγή της αντιψυχωτικής θεραπείας είναι λεπτή Αριπιπραζόλη, Κουετιαπίνη, Κλοζαπίνη, Ολανζαπίνη :</i>  προτιμήστε σε περίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας</p>
Φάρμακα Digitalis	Διγοξίνη	Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης (Συγχυτικοί Παράγοντες)</b>	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αγωγή κατά της χοληστερίνης	<p><b>Στατίνες :</b>            Πραβαστατίνη,            Σιμβαστατίνη,            Ατορβαστατίνη .  <b>Φιμπράτες :</b> Fenofibrate</p>	<p><b>Στατίνες :</b>            Σιμβαστατίνη, Πραβαστατίνη:            Αναφέρθηκε στυτική            δυσλειτουργία            Ατορβαστατίνη: Καμία στυτική            δυσλειτουργία (δεν φαίνεται να            αποτελεί κατηγορία των            στατινών)  <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>            Πραβαστατίνη: Πιθανός            παράγοντας σύγχυσης για την            αξιολόγηση των επιπέδων            τεστοστερόνης  <b>Πολύ χαμηλό επίπεδο            αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Φιμπράτες :</b> στυτική            δυσλειτουργία  <b>Σχετικά χαμηλό επίπεδο            αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Συγχυτικοί Παράγοντες</b>  <b>Σχετιζόμενοι με τη Νόσο</b></p>	<p><b>Αντιχοληστερολική θεραπεία:</b>  <b>Προτιμήστε την ατορβαστατίνη</b>  <b>σε περίπτωση στυτικής</b>  <b>δυσλειτουργίας</b></p>



Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
Αντιεμετικά φάρμακα	Μετοκλοπραμίδη	Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο (υπερπρολακτιναιμία) <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις
Αντιεπιληπτική θεραπεία	<i>Επαγωγικοί παράγοντες :</i> Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό Λαμοτριγίνη Γκαμπαπεντίνη	<i>Βαλπροϊκό, Λαμοτριγίνη :</i> Καμία ή μειωμένη επίδραση στη στυτική λειτουργία <i>Φαινοβαρβιτάλη, Καρβαμαζεπίνη, Φαινυτοΐνη :</i> Στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο <i>Gabapentine :</i> Περιγράφεται 1 περίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ανοργασμία, στυτικές/εκσπερμάτωσης διαταραχές) <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <b>Συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιληπτική νόσο Δύσκολη η μελέτη ασθενών χωρίς επιληπτική θεραπεία για ηθικούς λόγους</b> <i>Επιληψία :</i> Προκαλεί σεξουαλικές δυσλειτουργίες	Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται <i>Βαλπροϊκό, « νέα αντιεπιληπτικά φάρμακα»:</i> να προτιμάτε σε περίπτωση στυτικής δυσλειτουργίας; <b>! Προσοχή !</b> <i>Η αλλαγή της αντιεπιληπτικής θεραπείας είναι λεπτή</i>
Ηρεμιστικό	<i>Βενζοδιαζεπίνες</i>	Πιθανή στυτική δυσλειτουργία <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b> <b>Συγχυτικοί Παράγοντες</b> <b>Σχετιζόμενοι με τη Νόσο</b>	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις

Φαρμακολογική τάξη	Οικογένεια και μόρια (αναφορές)	Επίδραση στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους του σπέρματος	Κατευθυντήριες γραμμές
<p>Αντιυπερτασικά φάρμακα</p>	<p><b>Βήτα-αναστολείς :</b>          Προπρανολόλη: μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς          Καρβεδιλόλη: μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς και δράση στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς          Μετοπρολόλη: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς          Ατενολόλη: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς          Acebutolol: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς          Nebivolol: καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς και NO<sup>•</sup> απελευθερωτής  <b>Αντιυπερτασικά αγγειοδιασταλτικά :</b>          Urapidil, Minoxidil  <b>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου :</b>          Nifedipine, Amlodipine, Verapamil, Diltiazem  <b>Alpha-blockers :</b>          Prazosine  <b>Ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACE) :</b>          Captopril, Enalapril  <b>Sartans :</b>          Losartan, Valsartan  <b>Αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση:</b>          Methyl-dopa, Clonidine  <b>Άλλα :</b>          Reserpin</p>	<p><b>Βήτα-αναστολείς :</b> Σχετικά ασυνήθης στυτική δυσλειτουργία (αμφιλεγόμενη) και μειωμένη λίμπιντο          Προπρανολόλη, Καρβεδιλόλη (μη εκλεκτική) : Στυτική δυσλειτουργία πιο συχνά σε σύγκριση με άλλους β-αναστολείς Μετοπρολόλη, Ατενολόλη (εκλεκτική): Όχι συχνή στυτική δυσλειτουργία          Ακεβουτολόλη (μείζονα επιλεκτικότητα): Όχι συχνή στυτική δυσλειτουργία          Nebivolol (NO<sup>•</sup> απελευθερωτής): Μειωμένη στυτική δυσλειτουργία  <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Αντιυπερτασικά αγγειοδιασταλτικά :</b> Πιθανή στυτική δυσλειτουργία  <b>Χαμηλό επίπεδο ενδείξεων</b>  <b>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου</b>  <b>Χαμηλό Επίπεδο Απόδειξης</b>  <b>Άλφα-αναστολείς:</b> Καμία διαταραχή της στυτικής λειτουργίας  <b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>ΜΕΑ:</b> Η στυτική δυσλειτουργία μειώνεται σε σύγκριση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα  <b>Σχετικά καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Sartans :</b> Διατηρήθηκε η στυτική λειτουργία  <b>Καλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση :</b> Στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εκσπερμάτωσης (εκσπερμάτιση/παλίνδρομη εκσπερμάτωση) και μειωμένη λίμπιντο          Methyl-dopa: Υπερπρολακτιναιμία  <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>(Αμφισβητούμενες Μελέτες)</b>  <b>Συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την υπερτασική νόσο</b>  <b>Reserpin :</b> Στυτική δυσλειτουργία και διαταραχές εκσπερμάτωσης (υπερπρολακτιναιμία)  <b>Μεσαίου επιπέδου αποδεικτικών στοιχείων</b>  <b>Συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την υπερτασική νόσο</b></p>	<p>ΔΕΝ συνιστάται η διακοπή της αντιυπερτασικής θεραπείας (όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων)  <b>Βήτα-αναστολείς :</b> Προτιμήστε καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς (Nebivolol++) σε περίπτωση στυτικής δυσλειτουργίας  <b>Sartans, ACE, αναστολείς διαύλων ασβεστίου :</b>  <b>Να προτιμάται σε σεξουαλικά ενεργούς νέους ασθενείς</b>  <b>Αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση και Reserpin :</b> Χρήση σε δεύτερη γραμμή          Αλλάξτε κατηγορία φαρμάκου ή προσαρμόστε τη δοσολογία εάν είναι δυνατόν σε περίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας</p>

# Συμπτωματικές Θεραπείες για στυτικές διαταραχές

- ▶ Οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη) διευκολύνουν τη μυϊκή χαλάρωση στο σηραγγώδες σώμα που προκαλεί στύση, ο κύριος μεσολαβητής της οποίας είναι το μονοξειδίο του αζώτου.

Αυτά τα φάρμακα πρέπει να συνταγογραφούνται αυστηρά σύμφωνα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση τους (προσοχή σε νιτροπαράγωγα, απελευθερωτές NO, ριτοναβίρη (HIV), άλφα-αναστολείς, καρδιαγγειακές παθήσεις, κ.λπ.).

- ▶ Η ένεση της PGE1 (Alprostadil) στο σηραγγώδες σώμα είναι μια θεραπεία δεύτερης γραμμής για τις στυτικές διαταραχές. Η αλπροσταδίλη (alprostadil) είναι η φυσική μορφή της προσταγλανδίνης E1 (PGE1). Οι δράσεις της περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων του στυτικού ιστού των σηραγγωδών σωμάτων και αύξηση της αιματικής ροής μέσω της σηραγγώδους αρτηρίας, με αποτέλεσμα διόγκωση και στύση του πέους. Καθώς το μόριο περνά στο σπέρμα, αυτές οι θεραπείες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άνδρες που επιθυμούν να συλλάβουν.
- ▶ Ως έσχατη λύση, μπορεί να προταθεί η χρήση μιας συσκευής κενού (ένα μηχανικό σύστημα που επιφέρει παθητική στύση) ή εμφυτευμάτων πέους.

# Συμπτωματικές Θεραπείες για διαταραχές εκσπερμάτωσης

- ▶ Η θεραπεία των διαταραχών της εκσπερμάτωσης που προκαλούνται από μια φαρμακολογική θεραπεία γίνεται πολύπλοκη υπόθεση όταν η διακοπή του φαρμάκου αποδεικνύεται αδύνατη. Πριν από την έναρξη αυτού του τύπου θεραπείας σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κρυσσυντήρησης του σπέρματος.
- ▶ Στην περίπτωση της ανάδρομης εκσπερμάτωσης, μπορεί να προταθεί η συλλογή αλκαλοποιημένων ούρων που ακολουθείται από αναζήτηση σπερματοζωαρίων και κρυσσυντήρηση με σκοπό την επιδίωξη τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- ▶ Σε περίπτωση ολικής εκσπερμάτωσης ή εάν η ποσότητα των σπερματοζωαρίων που συλλέχτηκε στα ούρα είναι ανεπαρκής για κατάψυξη, τα σπερματοζωάρια (επιδιδυμικά ή όρχεις) μπορούν να ανακτηθούν χειρουργικά.

# Πιο σημαντικά στοιχεία - συνοπτικά ανά κατηγορία φαρμάκων



# Ανοσοκατασταλτικά

- ▶ Το *Sirolimus*, το οποίο χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων, προκαλεί δυστροφία των σπερματοζωαρίων με αναστρέψιμη μεταβολή των παραμέτρων του σπέρματος που χαρακτηρίζεται από μειωμένο αριθμό, κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Το *Sirolimus* εμποδίζει τη σπερματογένεση στο επίπεδο της σπερματογονίας, μειώνοντας σταδιακά τον αριθμό των σπερματοκυττάρων, των σπερματοειδών και των σπερματοζωαρίων.
- ▶ Το *Sirolimus* μειώνει επίσης την έκφραση πρωτεΐνης η οποία παίζει ρόλο στη μεταφορά της χοληστερόλης, ενός προδρόμου μορίου για τη σύνθεση τεστοστερόνης στα κύτταρα Leydig. Αυτό μειώνει το επίπεδο της τεστοστερόνης, από το οποίο εξαρτάται η σωστή λειτουργία της σπερματογένεσης.

# Αντιφλεγμονώδη και σαλικυλικά

- ▶ Η σουλφασαλαζίνη σε χρόνια δόση προκαλεί αναστρέψιμη μεταβολή των παραμέτρων του σπέρματος. Πράγματι, μια χρόνια δόση που λαμβάνεται για περισσότερους από 2 μήνες οδηγεί σε μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, κινητικότητα και μορφολογία. Στη μελέτη των O'Moráin et al ., η σουλφασαλαζίνη συσχετίστηκε με ολιγοασθενοσπερμία σε πάνω από το 60% των ανδρών που έλαβαν θεραπεία με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ωστόσο, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς που έλαβαν σουλφασαλαζίνη για περισσότερο από 3 μήνες δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός από ό,τι σε ασθενείς χωρίς θεραπεία.

*Ο ακριβής μηχανισμός αλλοίωσης παραμένει ανεξήγητος. Ο μηχανισμός μπορεί να αποτελείται από μια άμεση τοξική επίδραση του μορίου σε ανώριμα σπερματοζωάρια. Ο ενεργός μεταβολίτης της σουλφασαλαζίνης, η σουλφαπυριδίνη, μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, με αρνητική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος. Η σουλφασαλαζίνη μπορεί επίσης να επηρεάσει το επίπεδο τεστοστερόνης στον ορό, ως αποτέλεσμα μιας ανασταλτικής δράσης στο επίπεδο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας, αν και αυτή η θεωρία είναι αμφιλεγόμενη. Η βλάβη στις παραμέτρους του σπέρματος μπορεί να αντιστραφεί 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.*

- ▶ Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και, πιο σπάνια, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (χορηγούμενα χρόνια) μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος μειώνοντας τον αριθμό, την κινητικότητα, τη ζωτικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος. Οι επιδράσεις είναι αναστρέψιμες και σχετίζονται με τη δόση. Αναστέλλουν αναστρέψιμα ή μη αναστρέψιμα τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση προσταγλανδινών. Ωστόσο, οι προσταγλανδίνες μπορεί να εμπλέκονται στον έλεγχο της σπερματογένεσης και της στεροειδογένεσης των όρχεων και στην αντίδραση ακροσωμάτων των σπερματοζωαρίων.

# Αντιανδρογόνα

- ▶ Η φιναστερίδη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, είναι ένας ειδικός αναστολέας της 5α-αναγωγάσης. Αυτό το ενδοκυτταρικό ένζυμο μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη, η οποία έχει ισχυρότερη συγγένεια από την τεστοστερόνη για τους υποδοχείς ανδρογόνων στα κύτταρα-στόχους. Μια πτώση στην έκφραση της διυδροτεστοστερόνης μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος και στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία. Οι Amory et al . διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 99 υγιείς άνδρες που τυχαία έλαβαν ντουαστερίδη, φιναστερίδη ή εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για 1 χρόνο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μειώνουν σημαντικά τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (αλλά όχι τη μορφολογία) με αναστρέψιμα αποτελέσματα 3-4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται στους άνδρες να σταματήσουν να λαμβάνουν Finasteride πριν από τη σύλληψη.
- ▶ Στυτικές και σπανιότερα διαταραχές της εκσπερμάτωσης μπορεί επίσης να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο ακριβής μηχανισμός της σεξουαλικής δυσλειτουργίας δεν έχει εξακριβωθεί με σαφήνεια.



# Αντιανδρογόνα

- ▶ Η *οξική κυπροτερόνη* είναι μια ανακουφιστική θεραπεία για τον **καρκίνο του προστάτη**. Αυτό το ισχυρό αντιανδρογόνο αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση της 5-α-διυδροτεστοστερόνης στον κυστολικό της υποδοχέα στα κύτταρα-στόχους. Σε κεντρικό επίπεδο, η οξική κυπροτερόνη έχει **αντιγοναδοτροπική δράση**, η οποία **μειώνει τη σύνθεση τεστοστερόνης από τους όρχεις**. Μια προοπτική μελέτη 25 εθελοντών ανδρών που έλαβαν ή όχι οξική κυπροτερόνη για 16 εβδομάδες έδειξε μείωση στη συγκέντρωση, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος. Για έναν ασθενή, περιγράφηκε η αζωοσπερμία (Wang & Yeung, 1980). Η επίδραση του μορίου στις παραμέτρους του σπέρματος είναι αναστρέψιμη εντός 6-22 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας.
- ▶ Η *οξική κυπροτερόνη* και τα **μη στεροειδή αντιανδρογόνα** χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Αποτρέποντας τα ανδρογόνα να δράσουν στους στόχους τους, αυτά τα φάρμακα προκαλούν επίσης απώλεια της στυτικής λειτουργίας και της λίμπιντο. Σε μια μελέτη 310 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκε πριν και μετά την εισαγωγή των θεραπειών με αντιανδρογόνα. Με τη θεραπεία με οξική κυπροτερόνη, οι αυθόρμητες στύσεις και η σεξουαλική δραστηριότητα μειώθηκαν, αλλά η απώλεια ήταν αργή. Ωστόσο, το αρχικό ποσοστό σεξουαλικής δυσλειτουργίας ήταν πιθανώς υψηλότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό που ταιριάζει με την ηλικία (Schröder et al ., 2000). **Τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα δεν έχουν καμία αντιγοναδοτροπική δράση**. Αυτά τα φάρμακα στοχεύουν στον προστάτη. Κατά συνέπεια, το προφίλ σεξουαλικής τους ανοχής φαίνεται να είναι καλύτερο από τα άλλα αντιανδρογόνα, ιδιαίτερα τη βικαλουταμίδα.

# Άλφα-αναστολείς

- ▶ Οι *άλφα-αναστολείς* είναι ανταγωνιστές των  $\alpha_1$  - αδρενεργικών υποδοχέων των λείων μυϊκών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων αυτών του ουροποιητικού συστήματος. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Μερικοί άλφα-αναστολείς, όπως η *ταμσουλοσίνη*, έχουν επίσης συγγένεια με τους υποδοχείς ντοπαμίνης και σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ταμσουλοσίνης και ορισμένων κεντρικών νευροδιαβιβαστών θα μπορούσε να συμβάλει στις παρατηρούμενες επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος, αλλά ο μηχανισμός της μεταβολής παραμένει άγνωστος. Η χρήση της ταμσουλοσίνης οδηγεί σε αναστρέψιμη μεταβολή του σπέρματος που χαρακτηρίζεται από μειωμένο όγκο εκσπερμάτισης, αριθμό σπερματοζωαρίων, κινητικότητα και μορφολογία. Η χημική δομή της *αφλουζοσίνης*, ενός παραγώγου κιναζολίνης, είναι πολύ διαφορετική από αυτή της ταμσουλοζίνης, η οποία είναι ένα παράγωγο σουλφοναμιδίου. Αυτές οι δομικές διαφορές θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί οι επιβλαβείς επιδράσεις της ταμσουλοζίνης στις παραμέτρους του σπέρματος δεν συμβαίνουν με τη χρήση του Afluzosin.
- ▶ Η *ταμσουλοσίνη* και η *σιλοδοσίνη* συχνά προκαλούν διαταραχές εκσπερμάτωσης, όπως ανάδρομη εκσπερμάτιση ή εκσπερμάτωση. Η ανάδρομη εκσπερμάτιση μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα μειωμένου τόνου λείων μυών στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η ανεκσπερμάτιση θεωρείται ότι προκαλείται από την ελαττωματική εκπομπή ή την ελαττωματική σύσπαση των βολβοσπογγίων μυών. Το θωρακικό και το οσφυϊκό αδρενεργικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της σπερματικής οδού και του λαιμού της ουροδόχου κύστης. Τις περισσότερες φορές, οι οργασμοί διατηρούνται. Εάν προκύψουν διαταραχές εκσπερμάτωσης, μπορεί να συνιστάται η χρήση διαφορετικού άλφα-αναστολέα. Οι άλφα-αναστολείς δεν προκαλούν στυτική δυσλειτουργία.

# Αναβολικά στεροειδή και τεστοστερόνη

- ▶ Οι θεραπείες που βασίζονται σε ορμόνες και η τεστοστερόνη αναστέλλουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας και οδηγούν σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη αναστολή της σπερματογένεσης, οδηγώντας σε ολιγοσπερμία, κρυπτοζωοσπερμία ή ακόμα και αζωοσπερμία.
- ▶ Μια πολυκεντρική μελέτη (10 κέντρα) αξιολόγησε την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα της ορμονικά επαγόμενης αζωοσπερμίας σε 271 υγιείς γόνιμους άνδρες. Το 65% αυτών των ανδρών έγιναν αζωοσπερμικοί 6 μήνες μετά από μία ενδομυϊκή ένεση τεστοστερόνης την εβδομάδα. Η μέση διάρκεια για να γίνει αζωοσπερμία ήταν 120 ημέρες. Οι επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος είναι γενικά αναστρέψιμες εντός 3-12 μηνών από τη διακοπή της θεραπείας με το ενοχοποιημένο μόριο (Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia in Normal Men. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, 1990) .

# Διουρητικά

- ▶ Η σπιρονολακτόνη έχει μια περιφερική αντιανδρογόνο δράση αναστέλλοντας τα επινεφρίδια και τα κυτοχρώματα των όρχεων P450 που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης. Επιπλέον, πιστεύεται ότι εμποδίζει τη σύνδεση των ανδρογόνων στα κύτταρα-στόχους μέσω ενός φαινομένου ανταγωνισμού σε επίπεδο υποδοχέα. Αυτές οι ιδιότητες αντιανδρογόνων μπορούν να προκαλέσουν στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη επιθυμία. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί έκπτωση της κινητικότητας του σπέρματος.
- ▶ Η επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών στη σεξουαλική λειτουργία είναι πιο αμφιλεγόμενη ως αποτέλεσμα της παρουσίας συγχυτικών παραγόντων: μειωμένη αγγειακή αντίσταση, μείωση όγκου και ηλεκτρολυτικές αλλαγές. Η στυτική δυσλειτουργία εμφανίζεται σχετικά σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά παραμένει ανεκτή τις περισσότερες φορές.
- ▶ Σε υπερτασικά άτομα, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, στους νέους άνδρες, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών όπως οι σαρτάνες, προκειμένου να περιοριστεί η εμφάνιση αυτών των διαταραχών.

# Αντι-μολυσματικοί παράγοντες

- ▶ Τα περισσότερα *αντιβιοτικά* αλλάζουν την κινητικότητα του σπέρματος *in vitro*, αλλά τα δεδομένα *in vivo* είναι σχεδόν ανύπαρκτα.
- ▶ Η *νιτροφουραντοΐνη* περιγράφεται ως δυνητικά επιβλαβής για τη σπερματογένεση μέσω μιας άμεσης γοναδοτοξικής επίδρασης στο επίπεδο των πρωτογενών σπερματοκυττάρων και σπερματοειδών (χαμηλότερο επίπεδο νουκλεϊκού οξέος στα προσβεβλημένα γεννητικά κύτταρα). Σε υψηλή δόση, η νιτροφουραντοΐνη μπορεί να σταματήσει την ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων εμποδίζοντας την πρόσληψη των υδατανθράκων και του οξυγόνου που απαιτούνται για τη σωστή λειτουργία των κυττάρων που εμπλέκονται στη σπερματογένεση. Οι επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος, που χαρακτηρίζονται από μειωμένο αριθμό και κινητικότητα σπέρματος, είναι *αναστρέψιμες* μετά τη διακοπή της θεραπείας με αντιβιοτικά. Ωστόσο, στο πλαίσιο των λοιμώξεων των όρχεων και της επιδιδυμίτιδας, συνιστάται η αντιβιοτική θεραπεία ως αποτέλεσμα της ευνοϊκής επίδρασής της στην ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Η *κετοκοναζόλη* είναι ένα *αντιμυκητιακό* φάρμακο που αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, που εμπλέκονται στη στεροειδογένεση. Είναι δυνατή μια αναστρέψιμη αλλαγή στις παραμέτρους του σπέρματος. Συνιστάται στους άνδρες να σταματήσουν να παίρνουν κετοκοναζόλη πριν από τη σύλληψη.

# Αντι-μολυσματικοί παράγοντες

- ▶ Η *χλωροκίνη* είναι ένα **φάρμακο κατά της ελονοσίας**, ένας σταθεροποιητής λυσοσώματος που δρα ως αναστολέας πρωτεάσης. Μπορεί θεωρητικά να αναστείλει την αντίδραση ακροσωμάτων των σπερματοζωαρίων και να μειώσει την ικανότητα γονιμοποίησης τους. Ωστόσο, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία που περιγράφουν την επίδραση της χλωροκίνης στην ανδρική γονιμότητα εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή.
- ▶ Η *ριμπαβιρίνη*, η οποία χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C**, μεταβάλλει αναστρέψιμα τα γεννητικά κύτταρα. Η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος μεταβάλλονται αναστρέψιμα και ανακάμπτουν 4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Αυτό το ανάλογο σύνθεσης νουκλεοσιδίων αναστέλλει την αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της τριφωσφορικής γουανοσίνης στο DNA και το RNA, εμποδίζοντας έτσι την κυτταρική ανάπτυξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη απόπτωση, ελαττωματικό πολλαπλασιασμό και κυτταρική διαφοροποίηση στα γεννητικά κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου.
- ▶ Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα *αντιρετροϊκά* φάρμακα έχουν αρνητική επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος, ιδιαίτερα στην κινητικότητα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κανένα τελικό συμπέρασμα ως προς τις πραγματικές επιδράσεις αυτών των θεραπειών, **επειδή η παρουσία συγχυτικών παραγόντων μπορεί να σχετίζεται με τη μόλυνση από τον HIV**. Επιπλέον, η πιθανή τοξικότητα των αντιρετροϊκών θεραπειών για τις παραμέτρους του σπέρματος αντισταθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα ιατρικά οφέλη της συνδυασμένης θεραπείας. Οι **αναστολείς νουκλεοσιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης** (Zidovudine, Stavudine) θα μπορούσαν να αναστείλουν την αντιγραφή του μιτοχονδριακού DNA (πολυμεράση γ) στα σπερματοζωάρια, ενώ τα μιτοχόνδρια που λειτουργούν σωστά είναι ζωτικής σημασίας για την παροχή ενέργειας που απαιτείται για την κινητικότητά τους. Οι αναστολείς πρωτεάσης πιστεύεται ότι αποτρέπουν την απόπτωση που προκαλεί αλλοίωση στην ποιότητα του σπέρματος.

# Σιμετιδίνη

- ▶ Η *σιμετιδίνη* είναι ένα αντισταμινικό που χρησιμοποιείται στη **συμπτωματική θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**. Έχει αντιανδρογόνες ιδιότητες που προκύπτουν από ένα φαινόμενο ανταγωνισμού στο επίπεδο των υποδοχέων διυδροτεστοστερόνης στα κύτταρα-στόχους. Ωστόσο, η υπερπρολακτιναιμία είναι θεωρητικά επίσης δυνατή. Στα ζώα, αυτό το μόριο θα μπορούσε επίσης να βλάψει τα κύτταρα του όρχεως, οδηγώντας σε ανώμαλη σπερματογένεση. Στους άνδρες, η πτώση στην παραγωγή σπερματοζωαρίων που προκαλεί μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων είναι αναστρέψιμη 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

# Αντικαταθλιπτικά

- ▶ Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) είναι η τυπική θεραπεία για την κατάθλιψη. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δρουν αναστέλλοντας την ανάκτηση των κατεχολαμινών σε κεντρικό επίπεδο. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) είναι υπεύθυνα για την **υπερπρολακτιναιμία**, η οποία αναστέλλει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Στην περίπτωση του υπογοναδισμού, μπορεί να υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες στις παραμέτρους του σπέρματος. Οι SSRIs θα μπορούσαν να αλλάξουν τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Οι δυσμενείς επιπτώσεις στη μορφολογία του σπέρματος είναι αμφιλεγόμενες. Οι SSRIs θα μπορούσαν επίσης να αλλάξουν την ποιότητα του σπέρματος μέσω ενός μηχανισμού που επηρεάζει τη μεταφορά του σπέρματος. Συγκεκριμένα, αυξάνουν τον κατακερματισμό του DNA στα σπερματοζωάρια, ιδιαίτερα την *παροξετίνη*.
- ▶ Οι *φαρμακολογικές ουσίες που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα* είναι επίσης πιθανό να τροποποιήσουν τη στυτική λειτουργία ή την εκσπερμάτωση. Τα αντικαταθλιπτικά συχνά περιγράφονται ως υπεύθυνα για σεξουαλικές διαταραχές, αλλά στην πράξη είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής και της ίδιας της πάθησης. Πράγματι, προκύπτει αβεβαιότητα σχετικά με την κεντρική νευροφαρμακολογία της στυτικής λειτουργίας και τη σύνθετη φύση του τρόπου δράσης των αντικαταθλιπτικών και των ψυχιατρικών καταστάσεων.



# Αντικαταθλιπτικά

- ▶ Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ενισχύουν τη νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης, μιας ουσίας που αναστέλλει τη σεξουαλική συμπεριφορά των ανδρών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SSRIs αναφέρονται συχνά απώλεια επιθυμίας και ανοργασμία. Η καθυστερημένη εκσπερμάτιση, ή ακόμα και η εκσπερμάτωση, αρχίζει επίσης να εμφανίζεται λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η *παροξετίνη* και η *βενλαφαξίνη* θα μπορούσαν επίσης να προκαλέσουν στυτική δυσλειτουργία, αναστέλλοντας την παραγωγή NO και αυξάνοντας τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, αντίστοιχα.
- ▶ Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, είναι πιθανή η ανοργασμία, η απώλεια επιθυμίας, η καθυστερημένη εκσπερμάτιση/εκσπερμάτιση και οι στυτικές διαταραχές.
- ▶ Οι *αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI)*, οι οποίοι συνταγογραφούνται λιγότερο συχνά, προκαλούν σπάνια στυτικές διαταραχές επειδή σχετίζονται λιγότερο με υπερπρολακτιναιμία.
- ▶ Η βουπροπιόνη, η μιρταζαπίνη και η βουσπιρόνη δεν προκαλούν σεξουαλικές διαταραχές.
- ▶ Η κατάθλιψη είναι μια χρόνια πάθηση και στις περισσότερες περιπτώσεις η διακοπή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας δεν αποτελεί επιλογή. Σε περίπτωση που προκύψουν σεξουαλικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SSRIs ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με Bupropion, Mirtazapine, Buspirone ή Moclobemide. Ωστόσο, είναι πάντα δύσκολο να αλλάξει η θεραπεία μιας καταθλιπτικής ασθένειας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τα οφέλη των «διαλειμμάτων θεραπείας» ή της μειωμένης δόσης όσον αφορά τη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας σε καταθλιπτικά άτομα.

# Αντιψυχωσικά

- ▶ Όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα SSRIs, τα «τυπικά» νευροληπτικά είναι υπεύθυνα για την υπερπρολακτιναιμία αναστέλλοντας την κεντρική έκκριση ντοπαμίνης και προκαλούν έμμεσα υπογοναδισμό. Οι δυσμενείς επιδράσεις στη σπερματογένεση και την ποιότητα του σπέρματος είναι θεωρητικά δυνατές μέσω αυτής της οδού. Τα «τυπικά» νευροληπτικά επηρεάζουν επίσης τη σεξουαλικότητα των ασθενών που λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες προκαλώντας ανοργασμία, μειωμένη λίμπιντο, εκσπερμάτιση και διαταραχές στύσης. Αντίθετα, τα «άτυπα» νευροληπτικά μόλις και μετά βίας αυξάνουν τα επίπεδα προλακτίνης, αν όχι καθόλου. Οι δυσλειτουργίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκύπτουν επίσης από μια αντιχολινεργική δράση που προκαλείται από αντιψυχωτικά και την απόφραξη της μετάδοσης των β-αδρενεργικών.
- ▶ Είναι εξαιρετικά δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ των σεξουαλικών διαταραχών που μπορούν να αποδοθούν σε μια ψυχωτική ασθένεια και εκείνων που μπορούν να αποδοθούν στη χρήση ενός φαρμάκου. Επιπλέον, οι πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί προέρχονται από ψυχιατρικούς ασθενείς και είναι συχνά δύσκολο να ερμηνευθούν. Καθώς οι ψυχώσεις είναι χρόνιες παθήσεις, η διακοπή της νευροληπτικής θεραπείας είναι αδύνατη στις περισσότερες περιπτώσεις. Εάν παρουσιαστεί σεξουαλική δυσλειτουργία κατά τη λήψη Haloperidol ή Amisulpride (φαινοθειαζίνες: «τυπικά» νευροληπτικά), μπορεί να είναι δυνατή η μετάβαση σε ένα φάρμακο διαφορετικής θεραπευτικής κατηγορίας, όπως Quetiapine, Aripiprazole, Olanzapine ή Clozapine («άτυπα» νευροληπτικά). Ωστόσο, τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να τροποποιηθεί η αντιψυχωτική θεραπεία.

# Αντιεπιληπτικά

- ▶ Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις σχετικά με την πιθανή επίδραση των αντιεπιληπτικών στις παραμέτρους του σπέρματος. Το *βαλπροϊκό*, η *καρβαμαζεπίνη* και η *φαινυτοΐνη* θα μπορούσαν να μειώσουν την κινητικότητα του σπέρματος **παρεμβαίνοντας στη λειτουργία της μεμβράνης του σπέρματος**.
- ▶ Το *βαλπροϊκό* μειώνει την αναλογία L-καρνιτίνης/T-καρνιτίνης. Παρομοίως, η *καρβαμαζεπίνη* πιστεύεται ότι αλληλεπιδρά άμεσα με τα γεννητικά κύτταρα, προκαλώντας μεγαλύτερο αριθμό νεκρωτικών γεννητικών κυττάρων στον αυλό των σπερματοζωαρίων. Το βαλπροϊκό είναι υπεύθυνο για το μειωμένο βάρος των όρχεων στα ζώα, γεγονός που υποδεικνύει ότι το μόριο έχει επιβλαβή επίδραση στη σπερματογένεση.
- ▶ Ορισμένα αντισπασμωδικά (*καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη*) είναι επαγωγείς ηπατικών ενζύμων. Αυξάνουν τη σύνθεση της πρωτεΐνης SHBG, η οποία εμπλέκεται στη μεταφορά της τεστοστερόνης, και αυξάνουν το συνολικό επίπεδο τεστοστερόνης. Ωστόσο, μερικές φορές παρατηρείται χαμηλότερο επίπεδο βιοενεργών ανδρογόνων ορού (τεστοστερόνης) όταν χρησιμοποιούνται αυτά τα μόρια. Η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη θα πρέπει πάντα να μετράται στο πλαίσιο μιας αντιεπιληπτικής θεραπείας. Το βαλπροϊκό δεν αυξάνει το SHBG, αλλά αυξάνει το επίπεδο του GABA στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τροποποιώντας έτσι την παλμικότητα της GnRH. Το βαλπροϊκό μπορεί επίσης να είναι υπεύθυνο για αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό και πιθανή μείωση της LH λόγω ανατροφοδότησης.

# Αντιεπιληπτικά

- ▶ Η σεξουαλική δυσλειτουργία σε επιληπτικούς ασθενείς έχει πολυπαραγοντικά αίτια. Προκύπτει από την παθοφυσιολογία της επιληπτικής νόσου και τις σχετικές αντισπασμωδικές θεραπείες. Είναι γενικά αδύνατο να γίνει διάκριση μεταξύ των σεξουαλικών διαταραχών που μπορούν να αποδοθούν στην επιληψία και εκείνων που μπορούν να αποδοθούν στη χρήση φαρμάκων.
- ▶ Κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων, οι επιληπτικές εκκρίσεις διαταράσσουν τις νευροενδοκρινικές λειτουργίες και τροποποιούν την απελευθέρωση ορμονών του υποθαλάμου και της υπόφυσης (με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και κυμαινόμενα επίπεδα LH). Ορισμένα αντιεπιληπτικά μπορεί να συμβάλλουν σε νευροενδοκρινικές διαταραχές που θα μπορούσαν να αλλάξουν τις αναπαραγωγικές λειτουργίες των ανδρών.

# Αντιυπερτασικά

- ▶ Οι *αναστολείς διαύλων ασβεστίου* πιστεύεται ότι **μειώνουν την ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος** μειώνοντας τη βιωσιμότητα και την κινητικότητα του σπέρματος και επίσης αποτρέποντας την αλληλεπίδραση σπερματοζωαρίων-ωοκυττάρων ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης διαμεμβρανικής κίνησης του ασβεστίου, η οποία έχει περιγραφεί *in vitro*.
- ▶ Πολλά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα αντιυπερτασικά έχουν **επιβλαβή επίδραση στη στυτική λειτουργία**. Ωστόσο, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο πραγματικός αντίκτυπος αυτών των θεραπειών ως αποτέλεσμα των δυσμενών επιπτώσεων της υπέρτασης στη στυτική λειτουργία, που σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Υπάρχει ακόμη μεγάλη διαμάχη που περιβάλλει τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιυπερτασικά. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτές οι θεραπείες επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. και μπορεί να περιλαμβάνουν πτώση της αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται με μια συγκεκριμένη επίδραση κατηγορίας.
- ▶ Οι *β-αναστολείς* πιστεύεται ότι εμποδίζουν την αγγειοδιαστολή των σπραγγωδών σωμάτων αναστέλλοντας τη χαλάρωση των λείων μυών που προκαλείται από τη διέγερση των β2 αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, ορισμένα από αυτά τα μόρια θα μπορούσαν να μειώσουν την έκκριση τεστοστερόνης ως αποτέλεσμα μιας δράσης στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι λεγόμενοι «*καρδιοεκλεκτικοί*» β-αναστολείς των β1 αδρενεργικών υποδοχέων έχουν *μικρή (αν υπάρχει) επίδραση στη στυτική λειτουργία*.

# Αντιυπερτασικά

- ▶ Τα αντιυπερτασικά κεντρικής δράσης διεγείρουν τους προσυναπτικούς α2-αδρενεργικούς υποδοχείς, μειώνοντας έτσι τον κεντρικό συμπαθητικό τόνο με πιθανές επιπτώσεις στη λειτουργία της εκσπερμάτωσης (καθυστερημένες αντανεκλαστικές συσπάσεις του βολβοσηραγγώδους μυός. Ο βολβοσηραγγώδης μυς είναι ένας από τους επιφανειακούς μύες του ανθρώπινου περινέου. Ο μυς εντοπίζεται και στα δύο φύλα με ορισμένες διαφορές ως προς τη δομή και τη λειτουργία του. Στους άνδρες, ο βολβοσηραγγώδης μυς καλύπτει τον βολβό του πέους και τείνει να είναι μακρύτερος από τον αντίστοιχο της γυναίκας, ο οποίος εντοπίζεται γύρω από τον κόλπο.). Η στυτική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να προκύψει μέσω της διέγερσης των περιφερικών α-αδρενεργικών υποδοχέων. Η μεθυλντοπα είναι επίσης υπεύθυνη για την υπερπρολακτιναιμία, η οποία μπορεί να αναστείλει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας.
- ▶ Οι άλφα-αναστολείς και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου δεν προκαλούν στυτική δυσλειτουργία, αλλά έχουν περιγραφεί διαταραχές εκσπερμάτωσης που προκύπτουν από τη χρήση αυτών των φαρμάκων, λόγω της αναστολής των συσπάσεων του βολβοσηραγγώδους μυός.
- ▶ Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι σαρτάνες δεν αλλοιώνουν τη στυτική λειτουργία. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Shindel et al. περιέγραψε τις επιδράσεις των φαρμάκων που βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου στη στύση του πέους: Οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II φάνηκαν να υπόσχονται πολλά από αυτή την άποψη. Επιπλέον, οι Becker et al. έδειξαν ότι τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα είναι γενικά υψηλά σε ασθενείς με οργανογενή αιτιολογία στυτικής δυσλειτουργίας. Ως αποτέλεσμα, οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της αγγειογενούς στυτικής δυσλειτουργίας (Becker et al., 2001). Τέλος, μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη στυτική δυσλειτουργία υποδηλώνει ότι οι σαρτάνες δεν σχετίζονται με την ανάπτυξη σεξουαλικής δυσλειτουργίας και ότι μπορεί να προσφέρουν μια θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη ή τη διόρθωση της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με υπέρταση.
- ▶ Σε υπερτασικά άτομα, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής ευεργετικής επίδρασης των αντιυπερτασικών στην πρόληψη καρδιαγγειακών προβλημάτων. Ωστόσο, είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες να επιλεγουν προσεκτικά τη θεραπεία για να περιορίσουν την εμφάνιση σεξουαλικών διαταραχών.

\*\*\* Οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II φαίνεται επομένως να είναι η θεραπεία εκλογής για σεξουαλικά ενεργούς άνδρες που έχουν πρόσφατα διαγνωστεί με υπέρταση. Όταν δεν είναι δυνατό να τροποποιηθεί μια αντιυπερτασική θεραπεία, η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι ευεργετική.

# Ορμονικές Θεραπείες

- ▶ Τα *ανάλογα GnRH* που χρησιμοποιούνται στη **θεραπεία του καρκίνου του προστάτη** αυξάνουν προσωρινά τα επίπεδα των γοναδοτροπινών (φαινόμενο «έξαρσης»). Όταν χορηγούνται καθημερινά, στη συνέχεια αναστέλλουν την έκκριση γοναδοτροπινών μέσω της απευαισθητοποίησης των υποδοχέων της υπόφυσης. Η παρατηρούμενη απόφραξη ανδρογόνων οδηγεί σε γνήσιο **χημικό ευνουρισμό**, ο οποίος προκαλεί **στυτική δυσλειτουργία και απώλεια της λίμπιντο**. Μια συγχρονική μελέτη 58 ανδρών έδειξε ότι παρατηρείται σεξουαλική δυσλειτουργία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων για τουλάχιστον 12 μήνες.
- ▶ Πιο πρόσφατα, μια προοπτική μελέτη από το 2008 έως το 2010 που περιελάμβανε 39 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μελέτη με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων έδειξε ότι η χορήγηση αγωνιστών απελευθέρωσης ωχρινοτρόπου ορμόνης προκάλεσε σημαντική μείωση στο μήκος του πέους.
- ▶ Η διαλείπουσα στέρηση ανδρογόνων, όταν αυτό είναι δυνατό, μειώνει τις διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας και βελτιώνει την ποιότητα ζωής για τους άνδρες που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη.

# Ηρεμιστικά

- ▶ Οι βενζοδιαζεπίνες θα μπορούσαν να προκαλέσουν στυτικές διαταραχές μέσω της αναστολής της κεντρικής ντοπαμινεργικής οδού.
- ▶ Μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 604 ασθενών, έδειξε ότι η τραμαδόλη παρέτεινε τον χρόνο λανθάνουσας εκσπερμάτισης. Αυτό το φάρμακο θα μπορούσε να γίνει μια αποτελεσματική θεραπεία για την πρόωρη εκσπερμάτιση.



# Αντιχοληστερολαιμικά

- ▶ Οι *φιμπράτες* προκαλούν εστεροποίηση της τεστοστερόνης, η οποία οδηγεί σε στυτικές διαταραχές.
- ▶ Οι *στατίνες* αναστέλλουν την αναγωγή HMG-CoA, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Καθώς η χοληστερόλη είναι πρόδρομος για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών, αυτά τα μόρια μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν τη στυτική λειτουργία σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τη σύνθεση ανδρογόνων. **Ωστόσο, μόνο η Simvastatin και η Pravastatin περιγράφονται ως δυνητικά επιβλαβείς. Δεν έχουν αναφερθεί διαταραχές με τη χρήση ατορβαστατίνης.**

# Διγοξίνη

- ▶ Η *διγοξίνη* θα μπορούσε να αλλάξει τη στυτική λειτουργία μέσω της μείωσης των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό. Έχει επίσης αντισπασμωδικές ιδιότητες που εμποδίζουν τη χαλάρωση των λείων μυών, έναν ουσιαστικό παράγοντα για τη διόγκωση των σηραγγωδών σωμάτων.

# Αντιδιαβητικά φάρμακα

- ▶ Ο βιολογικός ρόλος της *ινσουλίνης* και των *από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων* στην αναπαραγωγική φυσιολογία έχει αποσαφηνιστεί καλά. Σε μια *in vitro* μελέτη, (Silvestroni, Modesti και Sartori, 1992) διαπίστωσαν ότι η πλασματική μεμβράνη και το ακροσώμα είναι **κυτταρολογικοί στόχοι**. Η ινσουλίνη έχει επίσης αναφερθεί ότι είναι απαραίτητη για την ωρίμανση του σπέρματος (Singh, Malini, Rengarajan, & Balasubramanian, 2009). Στην *in vivo* μελέτη τους, παρατήρησαν ότι η θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης σε πειραματικούς διαβητικούς αρουραίους αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της τεστοστερόνης και βελτίωσε την ποιότητα και τον δείκτη γονιμότητας του σπέρματος. Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η ινσουλίνη προάγει τη χωρητικότητα του σπέρματος μέσω μιας οδού σηματοδότησης NO, εγκαθιδρύοντας έτσι μια νέα συσχέτιση μεταξύ της ινσουλίνης, της φυσιολογίας του σπέρματος και του NO (Aquila, Giordano, Guido, Rago, & Carpino, 2013; Carpino, Rago, Guido, Casaburi, 2010 ).

# Αντιδιαβητικά φάρμακα

- ▶ Παρομοίως, οι από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες έχουν παρατηρηθεί ότι είναι ευεργετικοί για τις αναπαραγωγικές λειτουργίες των ανδρών. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η μετφορμίνη, όταν χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ασκούν θετική επίδραση στην ανδρική αναπαραγωγή, προστατεύει από τραυματισμό των όρχεων και του σπέρματος σε διαβητικούς αρουραίους (Ebokaiwe et al., 2020; Nasrolahi, Khaneshi, Rahmani, & Razi, 2013, Nna, Bakar, Ahmad, Eleazu, & Mohamed, 2019).
- ▶ Αυτό έχει συνδεθεί με τη δυνατότητά του να μειώνει την επαγόμενη από τον διαβήτη ορμονική καταστολή, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την αποπτωση. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετφορμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη λειτουργία των όρχεων και την ποιότητα του σπέρματος στην παχυσαρκία. Η μετφορμίνη μείωσε την έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων στους όρχεις, βελτίωσε την οξειδωτική βλάβη των όρχεων, κατέργησε τον τραυματισμό του αιματογενούς φραγμού που προκλήθηκε από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ενίσχυσε τη γονιμότητα σε παχύσαρκα αρσενικά ποντίκια (Ye et al., 2019). Οι McPherson και Lane (2020) παρατήρησαν επίσης ότι η θεραπεία με μετφορμίνη αποκατέστησε τη λειτουργία του σπέρματος και την ανάπτυξη του εμβρύου χωρίς να απαιτείται απώλεια βάρους σε παχύσαρκα αρσενικά ποντίκια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επιπλέον, οι Grandhaye et al., (2020) παρείχαν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η μετφορμίνη βελτίωσε την ποιότητα του κρυσταλλοποιημένου σπέρματος σκύλου.

# Αντιδιαβητικά φάρμακα

- ▶ Η *γλιμεπιρίδη*, μια σουλφονουλουρία, έχει αναφερθεί ότι επιδεικνύει ανασταλτική επίδραση στη βλάβη DNA που προκαλείται από τη νικοτιναμίδη-στρεπτοζοτοκίνη και στην ανωμαλία του σπέρματος (Rabbani, Devi, & Khanam, 2009). Αυτό παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται με τη δυνατότητά του να **βελτιώσει την αντιοξειδωτική του κατάσταση**. Η γλιμεπιρίδη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ενισχύει τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο κυκλοφορικό σε μια πιλοτική μελέτη που περιελάμβανε μεσήλικες διαβητικούς τύπου II άνδρες (Wong et al., 2015).
- ▶ Η *πιουλιταζόνη*, μια θειαζολιδινεδιόνη, ασκεί επίσης **αντιοξειδωτική δράση**. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή γλιμεπιρίδη, μετριάζει τη βλάβη του DNA που προκαλείται από τον διαβήτη και την κακή ποιότητα του σπέρματος βελτιώνοντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση (Rabbani et al., 2009).

# ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

- ▶ Η κατάχρηση ναρκωτικών είναι μια σημαντική παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία (United Nations Organizations on Drug Council (UNODC) 2005).
- ▶ Η κατάχρηση ναρκωτικών από εφήβους είναι ένα ανησυχητικό ζήτημα που σχετίζεται με την υγεία παγκοσμίως (National Drug Law Enforcement Agency 1997). Μπορεί να οριστεί ως η μη ιατρική χρήση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου που επηρεάζει δυσμενώς μια υγεία.
- ▶ «Η κατάχρηση ναρκωτικών είναι η υπερβολική και/επίμονη αυτοχορήγηση ενός φαρμάκου χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα ιατρικά ή πολιτισμικά αποδεκτά πρότυπα» (Haladu, 2003).
- ▶ Ορίστηκε από τον Manbe (2008) ως «υπερβολική, δυσπροσαρμοστική ή εθιστική χρήση ναρκωτικών για μη ιατρικούς σκοπούς».
- ▶ «Η χρήση ενός φαρμάκου στο βαθμό που παρεμβαίνει στην υγεία και την κοινωνική λειτουργία ενός ατόμου» (Fareo, 2012 ).

# ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

- ▶ Σύμφωνα με την έκθεση του **Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας** (2013), αποκαλύφθηκε ότι τουλάχιστον 15,3 εκατομμύρια άτομα έχουν διαταραχές χρήσης ναρκωτικών.
- ▶ Ο επιπολασμός και το πρότυπο της κατάχρησης ναρκωτικών ποικίλλει ανά τον κόσμο. Στο Ηνωμένο Βασίλειο το 71,3% των ασθενών στην ψυχιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας έκαναν κατάχρηση *κάνναβης*. Το 2007 παρατηρήθηκε ότι το 51% των ασθενών στον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου έκανε κατάχρηση *κάνναβης*, το 43% έκανε κατάχρηση *αλκοόλ* και το 38% αναφέρθηκε ότι εμπλέκεται με *πολυουσία*. Σύμφωνα με τους Cassidy et al. (2001), το ποσοστό κατάχρησης ουσιών κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν υψηλότερο τόσο για το αλκοόλ (48,5%) όσο και για τα ναρκωτικά (43,9%).
- ▶ Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια και ο γενικός πληθυσμός έκαναν συνήθως κατάχρηση *νικοτίνης* (28,5% και 12,8%), *κάνναβης* (50,8% και 0,5%), *αλκοόλ* (43,1 έως 65% και 5,1%) και *κοκαΐνης* (23% και 0,09%) αντίστοιχα.
- ▶ Στη Νότια Αφρική, η κατάχρηση ναρκωτικών είναι ανησυχητική και καθοριστικός παράγοντας πολλών κοινωνικών, οικονομικών και ιατρικών προβλημάτων. Οι στατιστικές για την εξάρτηση από ουσίες αποκάλυψαν ότι η κατάχρηση ναρκωτικών στη Νότια Αφρική είναι διπλάσια από τον παγκόσμιο μέσο όρο. Η Νότια Αφρική κατατάσσεται ως ένας από τους 10 κορυφαίους χρήστες ναρκωτικών και αλκοόλ παγκοσμίως, με τη μέση ηλικία εξάρτησης από τα ναρκωτικά που αναφέρεται να είναι τα 12 έτη (Ηνωμένα Έθνη 2014). Περισσότεροι άνδρες (με ετήσια επικράτηση 21,8%· 10,8 εκατομμύρια άνδρες) παρά γυναίκες (με ετήσιο επιπολασμό 7%· 3,4 εκατομμύρια γυναίκες) έκαναν κατάχρηση ναρκωτικών στη Νιγηρία.
- ▶ Τα ναρκωτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η *κάνναβη*, η *μεθαμφεταμίνη*, η *ηρωίνη* και η *κοκαΐνη*. Αυτά τα φάρμακα αντιπροσωπεύουν πάνω από το 86% όλων των περιπτώσεων που αντιμετωπίζονται για κατάχρηση (Ηνωμένα Έθνη 2014). Έχει επίσης αναφερθεί ότι η κατάχρηση *κωδεΐνης* αυξάνεται (Garba, Sholey, Maryam, & Usama, 2017).

# Κατάχρηση ναρκωτικών και ανδρική υπογονιμότητα Οπιοειδή

- ▶ Τα οπιοειδή βλάπτουν την **ανδρική γονιμότητα** μέσω διαφορετικών μηχανισμών.
- ▶ Σε υψηλές δόσεις, οι **συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης μειώνονται** με σχετιζόμενο υπογοναδισμό. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη προλακτίνη και στην αναστολή της έκκρισης της γοναδοτροπίνης από την υπόφυση. Ο παρατηρούμενος υπογοναδισμός είναι ανεξάρτητος από τα επίπεδα ανδρογόνων. Τα γεννητικά κύτταρα είναι οι θέσεις παραγωγής ενδογενών οπιοειδών. Οι υποδοχείς τους υπάρχουν σε όλο τον όρχι. Τα οπιοειδή βλάπτουν την έκκριση της πρωτεΐνης που δεσμεύει τα ανδρογόνα, η οποία παίζει ρόλο στην μεταφορά των ανδρογόνων εντός των όρχεων αναστέλλοντας τους υποδοχείς των κυττάρων Sertoli.
- ▶ Η **μορφίνη** έχει αναφερθεί ότι **αυξάνει την έκφραση της αρωματάσης** στον εγκέφαλο και τους όρχεις και **βλάπτει τη λειτουργία των όρχεων**. Η αρωματάση είναι το ένζυμο που ευθύνεται για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Η ανεπάρκεια της αρωματάσης χαρακτηρίζεται από αδυναμία σύνθεσης ενδογενών οιστρογόνων. Οι Aloisi et al. (2009, 2010, 2011) τεκμηρίωσαν ότι τα εξωγενή οπιοειδή προκαλούν κατακερματισμό του DNA και μειώνουν την ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Οι Subián, Casis και Irazusta (2011) ανέφεραν ότι αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με όλα τα οπιοειδή, αν και παρατηρείται λιγότερη βλάβη σε χαμηλότερες δόσεις, από οπιοειδή βραχύτερης δράσης και από οπιοειδή με μεικτή δραστηριότητα υποδοχέα, όπως η *τραμαδόλη*. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε πειραματικούς ποντικούς που έλαβαν θεραπεία με *ηρωίνη*. Η ηρωίνη μείωσε σημαντικά τη βιωσιμότητα του σπέρματος, το επίπεδο τεστοστερόνης στον ορό και το ποσοστό γονιμότητας (Fazelipour, Kiaei, & Tootian, 2010).



# Οπιοειδή

- ▶ Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών προκαλεί **δευτερογενή υπογοναδισμό** λόγω καταστολής της έκκρισης ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης από τον υποθάλαμο (Katz & Mazer, 2009 ).
- ▶ Υπάρχει έλλειψη δεδομένων που αναφέρουν τις επιδράσεις ορισμένων οπιοειδών όπως η *κωδεΐνη* στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία. Οι Ajayi και Akhigbe (2020) ανέφεραν ότι η χρόνια χορήγηση *κωδεΐνης* οδήγησε σε μειωμένους δείκτες γονιμότητας. Η μελέτη τους έδειξε ότι, παρόλο που η κωδεΐνη ενισχύει τη σεξουαλική κινητική δραστηριότητα, μειώνει το ποσοστό του δείκτη γονιμότητας. **Αυτό είναι πιθανόν μέσω οξειδωτικής/φλεγμονώδους βλάβης και βλάβης των όρχεων** (Akhigbe & Ajayi, 2020).
- ▶ Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα οπιοειδή προκαλούν απώλεια λίμπιντο, ανικανότητα και στειρότητα στους άνδρες (Daniell, 2002; Gratzke et al., 2010 ; Katz & Mazer, 2009 ; Schlosser, Nakib, Carre-Pigeon, & Staerman, 2007 ). Οι Bar-Or, Salottolo, Orlando και Winkler (2012) στη μελέτη τους παρατήρησαν ότι η τραμαδόλη **παρέτεινε τον λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης. Αυτό μπορεί να είναι ευεργετικό στη διαχείριση της πρόωρης εκσπερμάτωσης.**

# Κοκαΐνη

- ▶ Αν και οι Bracken et al. (1990) ανέφεραν μειωμένη συγκέντρωση, κινητικότητα, ζωτικότητα και μορφολογία σπέρματος μετά από χρόνια χρήση κοκαΐνης, *in vitro* μελέτη των Yelian, Sacco, Ginsburg, Doerr και Armant (1994) σε ανθρώπινα σπερματοζωάρια έδειξε ότι η οξεία έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις κοκαΐνης δεν είχε σημαντικές επιπτώσεις στη συνολική κινητικότητα του σπέρματος και στην ικανότητα γονιμοποίησης.
- ▶ Οι Hurd et al. (1992) αποκάλυψαν ότι η *in vitro* έκθεση σε κοκαΐνη μείωσε σημαντικά την κινητικότητα του σπέρματος και τους ρυθμούς διείσδυσης της βλέννας των βοοειδών. Τα ευρήματα των μελετών σε ζώα ευθυγραμμίζονται με τις αναφορές των Bracken et al. (1990) και Hurd et al. (1992).
- ▶ Η χρόνια χορήγηση υψηλής δόσης κοκαΐνης έχει αναφερθεί ότι μειώνει σημαντικά τους δείκτες γονιμότητας, το βάρος γέννησης των απογόνων, καθώς και τη διάμετρο του σπερματοφόρου σωληναρίου, το πάχος του βλαστικού επιθηλίου και τον αριθμό των σπερματοειδών (George et al., 1996) .
- ▶ Μια μελέτη (Rodriguez, Sanchez-Yague, & Paniagua, 1992) παρατήρησε επίσης ότι η κοκαΐνη προκάλεσε ταχεία διάσπαση των σπερματοζωαρίων και των κυττάρων Sertoli με επακόλουθη μείωση της σπερματογένεσης.
- ▶ Η κοκαΐνη έχει αναφερθεί ότι συνδέεται με μια μη αναγνωρισμένη πρωτεΐνη ιστού των όρχεων (Li, George, Crossland, Anderson, & Dhabuwala, 1997) προκαλώντας βλάβη στους όρχεις μέσω απόπτωσης (Li, Jiang, Rajpurkar, Dunbar, Dhabuwala, & 1999).

# Κάνναβη

Οι επιβλαβείς επιδράσεις της κάνναβης sativa (κάνναβη, μαριχουάνα) έχουν τεκμηριωθεί καλά. Μελέτες σε ζώα ανέφεραν ότι η κάνναβη sativa:

- ▶ προκαλεί **τραυματισμό των όρχεων** (Alagbonsi, Olayaki, & Salman, 2016),
- ▶ προκαλεί **υπερπρολακτιναιμία** και μείωση ανδρογόνων (Alagbonsi & Olayaki, 2016)
- ▶ προκαλεί **σπερματοτοξικότητα** με επακόλουθη κακή ποιότητα σπέρματος (Alagbonsi & Olayaki, 2017).
- ▶ Η υπογονιμότητα που προκαλείται από την κάνναβη αποδείχθηκε ότι οφείλεται στο οξειδωτικό στρες.
- ▶ Σε μια *in vitro* μελέτη, η **τετραϋδροκανναβινόλη**, η κύρια οργανική σύνθεση του Cannabis sativa όπως αποκαλύπτεται από το GC-MS, βλάπτει την **κινητικότητα του σπέρματος** (Alagbonsi & Olayaki, 2018).
- ▶ Η **σπερματοτοξικότητα** της κάνναβης sativa αποδείχθηκε ότι οφείλεται στον υποδοχέα κανναβινοειδών 1 (CB 1) παρά στο CB 2 (Alagbonsi & Olayaki, 2018). Είναι ενδιαφέρον ότι το έλλειμμα κανναβινοειδών βρέθηκε ότι βελτιώνει σημαντικά τις παραμέτρους του σπέρματος, μειώνει το επίπεδο προλακτίνης και ενισχύει την αντιοξειδωτική κατάσταση (Alagbonsi, Olayaki, Abdulrahim, Adetona, Akinyemi, 2019).

# Κάνναβη

- ▶ Μελέτες σε ανθρώπους ανέφεραν ότι οι άνδρες που κάνουν κατάχρηση κάνναβης είχαν κακή ποιότητα σπέρματος από τους άνδρες που δεν έκαναν ποτέ κατάχρηση (Gundersen et al., 2015).
- ▶ Αυτή η επιβλαβής επίδραση παρατηρήθηκε ότι επιμένει ακόμη και 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή (Hembree, Nahas, & Zeidenberg, 1978). Αυτό συμφωνεί με τη μελέτη των Carroll, Pottinger, Wynter και DaCosta (2019) που παρατήρησαν ότι οι άνδρες που κάνουν κατάχρηση κάνναβης έχουν υψηλότερο κίνδυνο μη φυσιολογικής κινητικότητας και μορφολογίας του σπέρματος.
- ▶ Αντίθετα, ορισμένες μελέτες ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης κάνναβης και των παραμέτρων του σπέρματος (Close, Roberts, & Berger, 1990 ; Nassan et al., 2019). Η διαφοροποίηση σε αυτές τις μελέτες θα μπορούσε να οφείλεται στη δόση της κάνναβης που χρησιμοποιήθηκε/εκτέθηκε, στη διάρκεια της έκθεσης ή/και στο είδος της κάνναβης.

# Μεθαμφεταμίνη

- ▶ Η κατάχρηση της μεθαμφεταμίνης, μιας N-μεθυλιωμένης αμφεταμίνης, έχει αναφερθεί ότι έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία.
- ▶ Έχει αναφερθεί ότι μειώνει την κινητικότητα του σπέρματος και το επίπεδο τεστοστερόνης στο κυκλοφορικό (Yamamoto, Yamamoto, & Hayase, 1999) και προκαλεί απόπτωση σε σπερματοφόρους σωληνίσκους σε πειραματικούς ποντικούς (Yamamoto et al., 2002).
- ▶ Οι Nudmamud-Thanoi and Thanoi (2011) έδειξαν ότι η μεθαμφεταμίνη, μετά από οξεία έκθεση, οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και του ποσοστού της φυσιολογικής μορφολογίας του σπέρματος μέσω απόπτωσης.
- ▶ Περαιτέρω μελέτες (Nudmamud-Thanoi, Sueudom, Tangsriskakda και Thanoi, 2016) τεκμηρίωσαν ότι η μεθαμφεταμίνη άσκησε δυσμενή επίδραση στα σπερματοζωάρια προκαλώντας σημαντική μείωση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα και τη φυσιολογική μορφολογία. Αυτό παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται με μείωση που προκαλείται από τη μεθαμφεταμίνη στις εκφράσεις των υποδοχέων προγεστερόνης και υποδοχέων οιστρογόνων (τόσο ER-α όσο και ER-β) και του αντίστοιχου mRNA τους σε αρσενικά γεννητικά κύτταρα και κύτταρα Sertoli.
- ▶ Η μεθαμφεταμίνη έχει αναφερθεί ότι, τουλάχιστον εν μέρει, προκαλεί διακοπή της σπερματογένεσης διεγείροντας τις GABAεργικές δραστηριότητες στους όρχεις (Kaewman, Nudmamud-Thanoi, & Thanoi, 2018 ). Αυτό φάνηκε από τη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης GABA και την έκφραση των γονιδίων του υποδοχέα GABA-Aα1 και της γλουταμικής αποκαρβοξυλάσης I μετά από έκθεση σε μεθαμφεταμίνη.

# Μεθαμφεταμίνη

- ▶ Η διεγερτική αυτή ουσία έχει ενοχοποιηθεί για τη σημαντική μείωση του δείκτη των όρχεων και των εκφράσεων mRNA και πρωτεΐνης του μεταφορέα γλυκόζης 1 (GLUT1), της εξοκινάσης 1 (HK 1) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης C (LDHC) στους όρχεις (Yang, Shen, Chen, Li, & Xie, 2019). Αυτό θα μπορούσε να συμπεράνει ότι το μόριο αναστέλλει επίσης τη σπερματογένεση μειώνοντας τη γλυκόλυση.
- ▶ Μελέτες έχουν επίσης αποκαλύψει ότι η μεθαμφεταμίνη προκάλεσε βλάβη στο DNA του σπέρματος (Sabour et al., 2017) και άλλαξε τη φυσιολογική ιστοαρχιτεκτονική των όρχεων (Saberī et al., 2017). Σε μια επιγενετική μελέτη, οι Barenysa et al. (2010) απέδειξαν ότι η προγεννητική έκθεση θηλυκών αρουραίων σε μεθαμφεταμίνη οδήγησε σε σημαντική καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση, κακή ποιότητα σπέρματος και αυξημένη βλάβη στο DNA του σπέρματος στους αρσενικούς απογόνους.

# Κεταμίνη

- ▶ Η κεταμίνη, ένας ενέσιμος αναισθητικός παράγοντας, έχει γίνει με την πάροδο του χρόνου ένα δημοφιλές ψυχοτρόπο φάρμακο (Britt & McCance-Katz, 2005). Είναι ένας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής του γλουταμινεργικού υποδοχέα N-methyl-D-aspartate (NMDA).
- ▶ Η κεταμίνη έχει αναφερθεί ότι **μειώνει σημαντικά την κινητικότητα του σπέρματος**, τη **βιωσιμότητα** και τη φυσιολογική διασπορά της χρωματίνης (Absalan, Ghannadi, & Zabihi, 2014). Αυτό επιβεβαιώνει προηγούμενα ευρήματα που παρατήρησαν ότι η κεταμίνη οδήγησε σε **καταστολή της τεστοστερόνης** (Oyama, Toyota, Shinozaki, & Kudo, 1977 ; Carter et al., 1984).
- ▶ Η **αναπαραγωγική δυσλειτουργία** που προκαλείται από την κεταμίνη έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από το ασβέστιο. Μελέτες *in vitro* παρατήρησαν ότι η έκθεση του σπέρματος στην κεταμίνη μείωσε σημαντικά την κινητικότητα και την ικανότητα του σπέρματος να διεισδύσει σε παχύρρευστο μέσο, καθώς και την επαγόμενη από την προγεστερόνη αντίδραση ακροσωμάτων μειώνοντας τη συγκέντρωση ασβεστίου στο σπέρμα μέσω καταστολής των καναλιών CatSper (He et al., 2).

# Εθισμός στα ναρκωτικά και γυναικεία γονιμότητα

- ▶ Η *μαριχουάνα* φαίνεται να προκαλεί διαταραχή της **ωορρηξιακής λειτουργίας** και του **εμμηνορροϊκού κύκλου**, οδηγώντας σε αυξημένο ποσοστό υπογονιμότητας, αποτελέσματα που προτείνεται ότι προκαλούνται από κεντρικές δράσεις στο υποθαλαμικό επίπεδο, όπως προτείνεται από *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζωικά μοντέλα.
- ▶ Η πιο σταθερή επίδραση της *κοκαΐνης* είναι η **αύξηση της προγεστερόνης** και η **μείωση των επιπέδων LH**, τα οποία προτείνεται ότι οφείλονται στην εξωωθηκική παραγωγή προγεστερόνης, συγκεκριμένα, στην έκκριση από τα επινεφρίδια, η οποία με τη σειρά της ασκεί αρνητική ανατροφοδότηση στην έκκριση LH, σε *in vivo* μελέτες σε ζώα. Αυτές οι ορμονικές αλλαγές πιθανότατα συνδέονται με τη μειωμένη οιστρική και εμμηνορροϊκή κυκλικότητα και τον αυξημένο ρυθμό ανωορρηξίας που παρατηρείται σε ζώα που έλαβαν θεραπεία.
- ▶ Πειραματικές *in vitro* μελέτες σε κοκκιώδη κύτταρα ωοθηκών που απομονώθηκαν από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, καταδεικνύουν ότι η *μεθαμφεταμίνη* μειώνει τόσο την οιστραδιόλη όσο και την προγεστερόνη, υποδηλώνοντας άμεση επίδραση στη στεροειδογένεση των ωοθηκών.
- ▶ Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις της *ηρωίνης* στη στεροειδογένεση, ωστόσο, η αμηνόρροια εμφανίζεται πάντα σε ηρωινομανείς.



# Γυναικεία υπογονιμότητα, διαγνώσεις που σχετίζονται με τη στειρότητα και συννοσηρότητες.

(Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27817040; PMCID: PMC5306404.)

- ▶ Η γυναικεία υπογονιμότητα και οι σχετικές αναπαραγωγικές διαταραχές μπορεί να έχουν επιπτώσεις για τις γυναίκες πέρα από την αναπαραγωγική υγεία.
- ▶ Μια ανάλυση δημοσιεύσεων δείχνει ότι οι γυναίκες με υπογονιμότητα είχαν υψηλότερα ποσοστά ψυχιατρικών διαταραχών και καρκίνου του ενδομητρίου από τον γενικό πληθυσμό. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σχετικά με το εάν οι υπογόνιμες γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και καρκίνο των ωοθηκών.
- ▶ Μια γενικευμένη διάγνωση στειρότητας δεν συσχετίστηκε σαφώς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ή μεταβολικής δυσλειτουργίας, αλλά οι γυναίκες με στειρότητα που σχετίζεται με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) φαίνεται ότι είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρδιαγγειακές παθήσεις και μεταβολικές διαταραχές όπως ο διαβήτης από τον γενικό πληθυσμό.
- ▶ Υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες, ορμονικές ανισορροπίες που σχετίζονται με χρόνια ανωορρηξία ή αυξημένα ανδρογόνα μπορεί εν μέρει να εξηγούν τις αναγνωρισμένες συσχετίσεις μεταξύ της υπογονιμότητας και των συγκεκριμένων διαδικασιών ασθένειας.

- ▶ Ωστόσο, μέχρι πρόσφατα, η παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων υγείας σε υπογόνιμες γυναίκες δεν ήταν συνηθισμένη.
- ▶ Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν την ιδέα ότι η υπογονιμότητα έχει επιπτώσεις που υπερβαίνουν τις άμεσες αναπαραγωγικές ανάγκες των ασθενών. Περίπου το 5-10% των υπογόνιμων γυναικών μπορεί να έχει υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μονογονιδιακές ή πολλαπλές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς. Ένα σημαντικό μέρος της υπογονιμότητας μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να εξηγηθεί από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενδοκρινικές διαταραχές και ορμονικές ανισορροπίες. Ένας πιθανός αυξημένος κίνδυνος γυναικολογικών κακοηθειών σε υπογόνιμες γυναίκες έχει προταθεί σε πολλαπλές μελέτες. Επιπλέον, η ενδομητρίωση έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά μελανώματος, άσθματος, αυτοάνοσης νόσου, ατοπικής νόσου, καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου των ωοθηκών. Το PCOS (Polycystic ovary syndrome) έχει συνδεθεί με αυξημένη περιφέρεια μέσης, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ορού, υψηλότερους λόγους λιποπρωτεϊνών, διαβήτη τύπου II, υπερλιπιδαιμία και αυξήσεις στην κεντρική/σπλαχνική παχυσαρκία ακόμη και σε συνθήκες φυσιολογικού ΔΜΣ.

# Αλκυλιωτικοί παράγοντες

(Somers EC, Marder W. Infertility - Prevention and Management. Rheum Dis Clin North Am. 2017 May;43(2):275-285. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.007. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28390569; PMCID: PMC5596868).

- ▶ Η *κυκλοσφαμίδη* (CYC) και η *χλωραμβουκίλη* έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη **θεραπεία σοβαρής αυτοάνοσης νόσου**, ιδιαίτερα της νεφρίτιδας του λύκου. Ενώ η *χλωραμβουκίλη* χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά, το CYC συνεχίζει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία σοβαρών εκδηλώσεων που απειλούν τα όργανα συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων, αν και όλο και λιγότερο, καθώς οι μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση της *Mycophenolate mofetil* και τα σχήματα CYC χαμηλότερης δόσης «Euro-Lupus» για πρόκληση ύφεσης στην πολλαπλασιαστική νεφρίτιδα λύκου και *rituximab* για χρήση σε αγγειίτιδα που σχετίζεται με το ANCA (Εξέταση αντιουδετεροφιλικών κυτταροπλασματικών αντισωμάτων).
- ▶ Οι τοξικότητες των ωοθηκών που προκαλούνται από το CYC που αναφέρθηκαν σε ζωικά μοντέλα περιλαμβάνουν διασταυρούμενη σύνδεση DNA κοκκιωδών κυττάρων, μειωμένο αριθμό κοκκιωδών κυττάρων, ίνωση των ωοθηκών και μειωμένη προγεστερόνη και οιστρογόνα. Στους ανθρώπους, το CYC έχει αποδειχθεί ότι βλάπτει την ωρίμανση των ωοθυλακίων και σχετίζεται με δόσοεξαρτώμενη εξάντληση του αρχέγονου ανθρακικού ωοθυλακίου. Στον λύκο, η σχετιζόμενη με το CYC πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια εμφανίζεται στο 16% -54 % των ασθενών 55-58 ετών και σχετίζεται έντονα με την ηλικία κατά την έναρξη του CYC και την αθροιστική δόση. Διαβαθμίσεις της προσβολής των ωοθηκών έχουν επίσης παρατηρηθεί: μεταξύ των γυναικών (μέση ηλικία 35 ετών) με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα σε μια δοκιμή καθημερινής από του στόματος CYC ή μεθοτρεξάτης, τα επίπεδα AMH μειώθηκαν κατά 0,74 ng/mL για κάθε 10 g CYC, υπογραμμίζοντας την επίδραση της προφορική CYC ακόμη και για μαθήματα διάρκειας μικρότερης των 6 μηνών.

# Φαρμακευτική Θεραπεία στη γυναίκα

- ▶ Προκειμένου να επιτευχθεί η ανάπτυξη περισσοτέρων του ενός ωοθυλακίων, χορηγούνται φάρμακα, τα οποία περιέχουν ορμόνες που επιδρούν στην ωοθήκη διεγείροντας τη λειτουργία της με στόχο τη μονήρη ωοθυλακική ανάπτυξη. Το πιο συνηθισμένο φάρμακο είναι η κιτρική κλομιφένη, που κυκλοφορεί σε χάπια με τις ονομασίες Clomiphene citrate ή Clomid ή Serpafar. Το φάρμακο αυτό έχει αντι-οιστρογονική δράση, χορηγούμενο τις πρώτες ημέρες του κύκλου (τυπικά ένα χάπι από την 2η έως την 6η ημέρα).
- ▶ Εναλλακτικά, μπορούμε να χορηγήσουμε γοναδοτροπίνη (FSH), σε μικρές δόσεις, με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση με στόχο τη μονήρη ωοθυλακική ανάπτυξη.
- ▶ Η αγωγή με κιτρική κλομιφένη έχει αμελητέες παρενέργειες, ενώ οι δόσεις γοναδοτροπινών, εάν χορηγηθούν, είναι μικρές και οι παρενέργειές τους είναι επίσης αμελητέες. Ωστόσο, η αγωγή με γοναδοτροπίνες είναι μια (περιορισμένη) διέγερση των ωοθηκών. Ο κίνδυνος υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι αμελητέος σε χέρια ειδικών με την αγωγή αυτή, εκτός από ειδικές περιπτώσεις (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Η μέθοδος ενέχει έναν μικρό κίνδυνο επιτυχίας πολύδυμης κύησης, εάν τα ωοθυλάκια είναι πολλά.

Μελέτη	Θεραπείες	Πληθυσμός
Οι Rossing et al. 1994	Κιτρική κλομιφαίνη	3837 γυναίκες, 9 καρκίνος ωθηκών σε έκθεση, 2 καρκίνος ωθηκών σε μη έκθεση
Potashnik et al. 1999	Ορίζεται ως χρήση φαρμάκων γονιμότητας	1197 γυναίκες. 1 καρκίνος των ωθηκών σε έκθεση 1 καρκίνος ωθηκών σε μη εκτεθειμένους
Οι Doyle et al. 2002	Κιτρική κλομιφαίνη, hMG, hCG, ανάλογο GnRH,	4188 γυναίκες, 4 καρκίνος ωθηκών σε έκθεση, 2 καρκίνος ωθηκών σε μη έκθεση
Οι Brinton et al. 2004	Κιτρική κλομιφαίνη ή γοναδοτροπίνες	12193 υπογόνιμες γυναίκες, 15 καρκίνος ωθηκών σε έκθεση, 30 καρκίνος σε μη εκτεθειμένους
Calderon- Margalit et al. 2009	Αυτοαναφερόμενη έκθεση σε φάρμακα γονιμότητας	15030 παρούς γυναίκες. Μόνο 1 καρκίνος στους εκτεθειμένους 42 καρκίνους σε μη εκτεθειμένους
Οι Jensen et al. 2009	hMG, FSH, κιτρική κλομιφαίνη, hCG, ανάλογο GnRH,	54362 γυναίκες, 156 καρκίνος ωθηκών, 58 καρκίνος ωθηκών σε έκθεση, 98 καρκίνος σε μη εκτεθειμένους
Dos Santos Silva et al. 2009	Ορίζεται ως χρήση φαρμάκων γονιμότητας	7355 γυναίκες 12 καρκίνος σε εκτεθειμένες, 8 καρκίνος σε μη έκθεση
Οι Sanner et al. 2009	Κιτρική κλομιφαίνη και/ή γοναδοτροπίνες	2768 γυναίκες, 16 καρκίνος σε έκθεση (9 καρκίνος ωθηκών, 7 οριακά όγκοι) 13 καρκίνος σε μη εκτεθειμένους
Lerner- Geva et al. 2012	Γοναδοτροπίνες	2431 γυναίκες, 18 περιπτώσεις καρκίνου των ωθηκών, 30 χρόνια παρακολούθησης
Trabert et al. 2013	Κιτρική κλομιφαίνη, με ή χωρίς γοναδοτροπίνες	9825 γυναίκες, 85 καρκίνος ωθηκών

**Φάρμακα γονιμότητας, αναπαραγωγικές στρατηγικές και κίνδυνος καρκίνου των ωθηκών**

Tomao F, Lo Russo G, Spinelli GP, Stati V, Prete AA, Prinzi N, Sinjari M, Vici P, Papa A, Chiotti MS, Benedetti Panici P, Tomao S. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk. J Ovarian Res. 2014 May 8;7:51. doi: 10.1186/1757-2215-7-51. PMID: 24829615; PMCID: PMC4020377

- ▶ Αρκετοί ερευνητές διερεύνησαν το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων γονιμότητας και τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση τους. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση είναι **αντιφατικά**.
- ▶ Ορισμένες εργασίες προτείνουν την υπόθεση ότι τα φάρμακα γονιμότητας δεν συμβάλλουν σημαντικά στον κίνδυνο καρκίνου των ωθηκών.
- ▶ Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωθηκών σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα γονιμότητας.
- ▶ Η διαπίστωση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φαρμάκων γονιμότητας και του κινδύνου καρκίνου των ωθηκών είναι περίπλοκη, διότι είναι γνωστό ότι η ίδια η υπογονιμότητα καθορίζει έναν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.

# Φαρμακευτική θεραπεία στον άνδρα

- ▶ Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία για τη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος η επικρατούσα άποψη αυτή τη στιγμή στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ότι δεν έχουν παρατηρηθεί βελτιώσεις στατιστικώς σημαντικές στην ποιότητα του σπέρματος μετά από φαρμακευτική θεραπεία.
- ▶ Η μόνη εξαίρεση αφορά τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, όπου παρατηρούμε θεαματική βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος μετά τη φαρμακευτική θεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό υποφυσιακών γοναδοτροπινών (Puregon - Gonal F - Altermon) και χοριακής γοναδοτροπίνης (Pregnyl - Ovitrelle), ή επίσης αντιστρογόνων όπως η ταμοξιφένη, η κλομιφένη (Nolvadex, Clomiphene citrate), ανδρογόνα, αναστολείς της αρωματάσης κ.λπ.
- ▶ Η φαρμακευτική θεραπεία έχει τουλάχιστον τρίμηνη διάρκεια, όση και η διάρκεια της σπερματογένεσης και ελέγχεται με νέο σπερμοδιάγραμμα και εκτίμηση των ορμονικών παραμέτρων από τον εξειδικευμένο ανδρολόγο (ενδοκρινολόγο ή ουρολόγο).
- ▶ Συμπερασματικά, η φαρμακευτική και η χειρουργική θεραπεία, εκτός από πολύ ειδικές περιπτώσεις, ελάχιστα προσφέρουν στη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος. Έτσι, μετά την ανακάλυψη της ICSI το 1992, η προτεινόμενη αντιμετώπιση πρακτικά συνοψίζεται στα εξής: το συγκεκριμένο σπέρμα αξιολογείται ως κατάλληλο είτε για φυσιολογική επαφή, είτε για ενδομήτρια σπερματέγχυση και κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ή μόνο για μικρογονιμοποίηση (ICSI).

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

