

# Mužská hormonální antikoncepce

I. Poršová-Dutoit

Šilinkův nadační fond, Praha, ředitel prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

**Souhrn:** Reprodukce lidstva je komplexní fenomén stojící v centru zájmu řady lékařských i mimolékařských oborů a hledání nových kontracepčních metod je důležitou součástí jejího výzkumného úsilí. Vývoj účinných forem mužské hormonální antikoncepce (MHA) je jednou z priorit Světové zdravotnické organizace (WHO Task Force on Methods of Regulation of Male Fertility). Princip MHA spočívá v dosažení suprese spermatogeneze při zachování všech ostatních aspektů funkce mužských pohlavních žláz (zejména udržení sexuálních funkcí, kostního metabolismu a svalové hmoty). Zástavy spermatogeneze lze docílit prostřednictvím blokády sekrece gonadotropinů (FSH a LH) podáváním testosteronu (samostatně či v kombinaci s jinými hormony). V současnosti existující varianty MHA jsou založeny na aplikaci testosteronu (jenž má současně úlohu substituční léčby – tzv. androgen „add-back“) buď v monoterapii (ve formě perorální, intramuskulární, transdermální a subkutánní), či v kombinaci s různými progestiny (levonorgestrel, noretisteron, desogestrel, etonogestrel, medroxyprogesteron), antiandrogeny či analogy GnRH. Nejperspektivnější se zatím jeví kombinované metody užívající depotních preparátů testosteronu v kombinaci s dlouhodobě účinnými progestiny. Nakolik bude role mužské hormonální antikoncepce v budoucnosti důležitá, bude možno posoudit teprve po zavedení jejích dostatečně účinných, plně reverzibilních, bezpečných, přijatelně aplikovatelných a finančně dostupných forem v klinické praxi.

**Klíčová slova:** mužská hormonální antikoncepce – testosteron – spermatogeneze – progestiny

## Male hormonal contraception

**Summary:** Human reproduction is a complex phenomenon remaining at the center of interest of many medical and extra-medical disciplines and the search for new contraceptive methods is an important part of research effort. The development of effective forms of male hormonal contraception (MHC) is one of the priorities of the World Health Organization (WHO Task Force on Methods of Regulation of Male Fertility). The principle of MHC consists in the suppression of spermatogenesis while preserving all other functional aspects of the male glands (especially the sexual functions, bone metabolism and lean muscle mass). It is possible to stop spermatogenesis by blocking gonadotrophin (FSH and LH) secretion by testosterone administration (isolated or in combination with other hormones). The currently existing variants of MHC are based on testosterone application (which has in the same time the role of substitutive treatment – the so-called androgen „add-back“) either in monotherapy (oral, intramuscular, transdermal and subcutaneous form) or in combination with various progestins (levonorgestrel, norethisterone, desogestrel, etonogestrel, medroxyprogesterone), antiandrogens or GnRH analogues. The most promising, at present, seem to be the methods which use a combination of depot testosterone preparations with long-acting progestins. To what extent will the role of MHC be important in the future - this can only be judged after establishing their effectiveness, full reversibility, safe application, acceptability, and financial accessibility in clinical practice.

**Key words:** male hormonal contraception – testosterone – spermatogenesis – progestins

## Úvod

Reprodukce lidstva je komplexní fenomén stojící v centru zájmu řady lékařských i mimolékařských oborů. Reprodukční medicína, zabývající se na jedné straně kontrolou porodnosti a populační explozí v rozvojových zemích a na druhé straně vysokým počtem uměle přerušovaných těhotenství a léčbou infertility ve vyspělých průmyslových zemích, má v tomto kontextu velmi významnou roli. Hle-

dání nových kontracepčních metod je důležitou součástí jejího výzkumného úsilí a vývoj účinných forem mužské hormonální antikoncepce je jednou z priorit Světové zdravotnické organizace (WHO Task Force on Methods of Regulation of Male Fertility).

V celosvětovém měřítku užívá přibližně 30–40 % párů k regulaci kontracepce metodu dostupnou muži, tj. **prezervativ** či **vazektomii**. Hlavní

nevýhodou kondomu je jednak jeho rušivý vliv na intimní komunikaci a jednak, zejména při dlouhodobém užití této metody, 7% míra selhání. Zásadním problémem, pokud jde o vazektomii, je její možná ireverzibilita (a to i při užití mikrochirurgického přístupu). **Metody vedoucí k funkční infertilitě**, tj. postupy ovlivňující transport spermií tím, že jej urychlují (sympatomimetika, parasympatolytika, ganglioplegika,

oxytocin, endotelin, angiotenzin) či blokují (sympatolytika) či ovlivňují zevní prostředí nadvarlat a/nebo varlat chemickými prostředky ( $\alpha$ -chloridin, chlorodeoxyglukóza) či fyzikálními metodami (zvýšení teploty varlat) jsou zatím ve stadiu teoretických úvah. Proto se v současnosti upírají naděje k mužským **hormonálním** antikoncepčním prostředkům, od nichž se očekává vysoká spolehlivost, bezpečnost a snadná reverzibilita, je-li třeba obnovit fertilitu.

### Mechanismus působení mužské hormonální antikoncepce

Cílem mužské hormonální antikoncepce je **dosáhnout suprese až zástavy spermatogeneze při zachování všech ostatních aspektů funkce mužských pohlavních žláz** a při vyloučení všech vedlejších nežádoucích metabolických účinků. Spermatogeneze musí být utlumena do té míry, aby došlo k azoospermii (úplnému chybění spermií v ejakulátu), tedy ke stavu, jež je neslučitelný s indukcí těhotenství, nebo alespoň k velmi těžké oligozoospermii (méně než 1 milion spermií v 1 ml ejakulátu), což je stav, při němž je riziko spontánního otěhotnění přibližně 1%.

Spermatogeneze je regulována hypofyzárními **gonadotropiny**, folikuly stimulujícím hormonem (follicle-stimulating hormone – FSH) a luteinizačním hormonem (luteinizing hormone – LH). Sekrece obou gonadotropinů je kontrolována hypotalamickým gonadotropiny stimulujícím hormonem (gonadotrophins releasing hormone – GnRH), přičemž se uplatňuje negativní zpětnovazební efekt steroidních i peptidických hormonů varlat. FSH působí především prostřednictvím svých receptorů v Sertoliho buňkách, odpovědných za spermatogenezi. Neporušená sekrece FSH je nezbytná k dosažení kvalitativně normální spermatogeneze, avšak **izolovaná suprese** sekrece FSH v dospělosti **nevede k azoospermii**, a není tudíž postačující ces-

tou k zajištění dostatečně spolehlivého antikoncepčního účinku. LH působí zejména prostřednictvím svých receptorů v Leydigových buňkách, produkujících testosteron. Testosteron ovlivňuje spermatogenezi hlavně prostřednictvím svých receptorů v Sertoliho buňkách. K zajištění kvalitativně i kvantitativně neporušené spermatogeneze je kromě spolupůsobení obou gonadotropinů nezbytná dostatečně vysoká intratestikulární koncentrace testosteronu (zhruba stonásobně vyšší než v séru). Přesné interakce, pokud jde o působení LH, FSH a testosteronu na spermatogenezi, se však přes rozsáhlé výzkumné úsilí v této oblasti doposud nepodařilo objasnit, bylo však prokázáno, že **pokles koncentrace testosteronu intratestikulárně** (zhruba na 20 % normálu, tj. na koncentraci ještě plně dostatečnou, pokud jde o schopnost saturovat androgenní receptory) **vede k zástavě spermatogeneze**.

Hormony podávané mužům k zamezení koncepce působí v naprosté většině případů prostřednictvím suprese sekrece obou gonadotropinů. Tím je vyvolán hypogonadotropní hypogonadismus vedoucí k nedostatečné tvorbě testosteronu ve varlatech a k blokadě spermatogeneze na několika úrovních. Jednak je narušena diferenciace spermatogonie A ve spermatogonii B a jednak je zvýšena apoptóza spermatocytů a spermatid během meiózy [15,25]. Blokády sekrece gonadotropinů lze docílit podáváním testosteronu, buď samostatně, či v kombinaci s jinými steroidními hormony (progestiny, antiandrogeny či analogy GnRH). **Podávání testosteronu**, tzv. **androgen „add-back“** má současně úlohu substituční léčby, zajišťující udržení extratestikulárních androgen-dependentních funkcí. Hladinu testosteronu v séru je třeba udržet ve fyziologickém rozmezí. Vzhledem k tomu, že denní produkce testosteronu se za fyziologického stavu pohybuje kolem 6 mg denně, je optimální dávkou pro účely

mužské hormonální antikoncepce vyrovnaná denní dávka 5–7 mg. Ukázalo se však, že zajištění optimální pravidelné dávky je úkolem v praxi obtížně dosažitelným. Nezajistí-li dodávaná dávka testosteronu (případně testosteronu a dalších steroidních hormonů) trvalou supresi sekrece gonadotropinů, není blokáda spermatogeneze dostatečně účinná. Příliš vysoká dávka testosteronu však vede ke vzestupu testosteronemie do suprafyziologických koncentrací, a tím k negativnímu ovlivnění řady androgen-dependentních dějů.

Mechanismus mužských hormonálních antikoncepčních přípravků spočívá v naprosté většině metod v **ovlivnění tvorby spermií** (a nikoli ve zničení již vytvořených spermií), proto doba nástupu kontracepčního účinku odpovídá době trvání cyklu, během něhož se spermie za fyziologického stavu vyvíjejí. V praxi lze proto očekávat plný antikoncepční účinek až za přibližně 70 dní po zahájení podávání antikoncepčního prostředku.

### Kontracepční metody užívající výhradně testosteron

První klinické práce zabývající se účinky hormonálních preparátů na reprodukční funkce muže se objevily už ve 30. letech minulého století a první studie prokazující reverzibilní azoospermii podáním krátkodobě působícího esteru testosteronu byly publikovány již v 50. letech 20. století. Intenzivní výzkumné úsilí v tomto směru se však rozvinulo až v posledních 30 letech.

První práce zabývající se mužskou hormonální antikoncepcí spočívaly v **podání samotného testosteronu**, jehož cílem bylo jak zajištění suprese gonadotropinů, tak dosažení optimální androgenní substituce.

Biologická dostupnost nemodifikovaného orálně podaného testosteronu je nedostatečná v důsledku jeho metabolizace při první pasáži játry. 17 $\alpha$ -alkylované metabolity testosteronu jsou sice aktivní po perorálním

podání, avšak působí silně hepatotoxicky. Potřebných denních dávek lze proto dosáhnout pouze injekčním podáním depotních esterů testosteronu nebo implantací testosteronových pelet.

Jako mužské kontraceptivum byly testovány 3 estery testosteronu, a to testosteron propionát, testosteron enantát a testosteron undekanoát. Hlavním přínosem prvních klinických studií, užívajících **testosteron propionát** [33], byly 3 důležité poznatky:

- (a) K dosažení supresivního vlivu testosteronu na spermatogenezi je třeba jej podávat v účinné dávce po minimálně 2 měsíce
- (b) Účinek testosteronu na spermatogenezi je reverzibilní, přičemž k zotavení spermatogeneze dochází postupně s návratem do původního reprodukčního stavu do 3–5 měsíců po ukončení supresivní léčby
- (c) Podáváním spermatogenezi suprimujících dávek esterů testosteronu není narušeno ani libido ani potence

Studie zkoumající působení samostatně podávaného **testosteron enantátu**, jako mužského hormonálního kontraceptiva, probíhaly na konci 80. a v 90. letech minulého století pod vedením Světové zdravotnické organizace [38,39]. Jednalo se o 2 rozsáhlé multicentrické studie, v nichž bylo dobrovolníkům podáváno intramuskulárně po dobu 12 měsíců 200 mg testosteron enantátu 1krát týdně. Tyto studie potvrdily, že spermatogenezi blokující účinek testosteron enantátu je plně reverzibilní a poměrně vysoce účinný.

- Hlavní nevýhodou podávání tohoto esteru testosteronu se ukázala být:
- (a) nutnost častých intramuskulárních injekcí
  - (b) pokles objemu varlat
  - (c) možná modifikace sexuálního chování

- (d) nepříznivé metabolické účinky – pokles protektivního HDL-cholesterolu a s tím spojené riziko akcelerace aterosklerózy a vzestup hematologických parametrů, hemoglobinu a hematokritu, což může vést ke zvýšenému riziku tvorby krevních sraženin a ischemických cévních příhod.

Za negativní rys tohoto typu mužské hormonální antikoncepce je třeba považovat též jeho rozdílnou účinnost v závislosti na etnickém původu: přibližně u 1/3 mužů kavkazského původu nebyla při užití preparátů v dávkách účinných u mužů asijského původu [7] suprese spermatogeneze dostatečná, ač byly zjištěny srovnatelné změny všech sledovaných hormonálních parametrů a zaznamenána srovnatelná farmakokinetika exogenního testosteronu. Studie ukazující na menší efekt testosteron enantátu u mužů s vyšší aktivitou 5 $\alpha$ -reduktázy podporují hypotézu, že příčinou lepšího kontracepčního efektu u mužů asijského původu oproti mužům kavkazského původu je jejich nižší 5 $\alpha$ -reduktázová aktivita [6]. Současné podání inhibitoru 5 $\alpha$ -reduktázové aktivity (finasterid) však kontracepční účinek nezvýšil. Je pravděpodobné, že se zde uplatňují ještě další genetické faktory [36] a četné činitele zevního prostředí.

Hlavní výhodou podávání **testosteron buciklátu** je jeho relativně dlouhé působení. K dosažení suprese spermatogeneze je však potřebná poměrně vysoká dávka 1 200 mg intramuskulárně [11].

První studie užívající **testosteron undekanoát** nebyly přesvědčivé [31], avšak při podání dostatečných dávek po minimálně 12 týdňů byl zaznamenán spolehlivý kontracepční účinek [20,40]. Nitrosvalové podání 1 000 mg tohoto esteru testosteronu v 6týdenních intervalech vedlo ke srovnatelné supresi spermatogenezi jako 1týdenní nitrosvalové podání 200 mg testosteron enantátu. Krát-

kodobé studie nezaznamenaly žádné podstatné negativní vedlejší účinky [19], avšak při několikaměsíční léčbě dochází k alteraci některých biologických parametrů, zejména k poklesu hladin HDL-cholesterolu a ke vzestupu hemoglobinu [18].

Zcela nedávno bylo studováno antikoncepční působení samostatně podaného **krystalického depotního testosteronu** u zdravých mužů mongoloidního plemene z oblasti Číny a u zdravých mužů jiného než mongoloidního plemene (ve srovnání s antikoncepčním účinkem tohoto typu testosteronu v kombinaci s levonorgestremem). Ukázalo se, že u mužů jiného než čínského původu není kontracepční účinek krystalického testosteronu dostatečný [37].

V poslední době bylo též studováno antikoncepční působení syntetických androgenů. Tyto chemické substance mají androgenní účinky modifikovány žádoucím směrem: nežádoucí androgen-dependentní působení (zejména vliv na růst prostaty) je oslabeno, zatímco účinky, jež jsou z terapeutického hlediska žádoucí, jsou zachovány až posíleny. Prvním syntetickým androgenem, rezistentním k 5 $\alpha$ -reduktázu, a tudíž zajímavým jak pro substituční léčbu hypoandrogenních stavů, tak pokud jde o mužskou hormonální antikoncepci, je **MENT (7-alfa-metyl-19-nortestosteron)**. První klinické zkušenosti s užitím implantátů obsahujících MENT-acetát za kontracepčním účelem byly publikovány v roce 2003 [14]. Pokles hladin testosteronu, LH a FSH byl závislý na užití dávce: inhibice spermatogeneze byla uspokojivá při užití 2–4 implantátů (každý obsahoval 400  $\mu$ g MENT). Implantáty byly vloženy v lokální anestezii do podkoží paže a ponechány 6–12 měsíců. Hlavním přínosem této kontracepční metody je možnost jediné aplikace ročně. Vedlejší účinky (vzestup počtů erytrocytů, vzestup hematokritu a hemoglobinu, změny lipidového spektra) byly



Tab. 1. Metody mužské hormonální antikoncepce užívající výhradně testosteron.

Hormonální složení	Počet osob ve studii	Trvání studie	Literární zdroj
Testosteron propionát	7	60 dní	Reddy PR J Reprod Fertil 1974
Testosteron enantát	271	12 měsíců	WHO Lancet 1990
	28	6 měsíců	Wallace EM et al. J Clin Endocrinol Metab 1993
	271	12 měsíců	Wu FC et al. Fertil Steril 1996
	33	20 týdnů	Anderson RA et al. J Clin Endocrinol Metab 1996
	17	6 měsíců	Aribarg A et al. J Med Assoc Thai 1996
Testosteron undekanoát	7	12 týdnů	Nieschlag E et al. Contraception 1978
	32	16 týdnů	Zhang GY et al. J Clin Endocrinol Metab 1999
	14	24 týdnů	Kamischke A et al. Clin Endocrinol (Oxford) 2000
	308	12 měsíců	Gu YQ et al. J Clin Endocrinol Metab 2003
	21	24 týdnů	Gui YL et al. J Androl 2004
Testosteron buciklát	12	32 týdnů	Behre HM et al. J Clin Endocrinol Metab 1995
Krystalický testosteron	40	30 týdnů	Wang C et al. J Clin Endocrinol Metab 2006
MENT (7 $\alpha$ -metyl-19-nortestosteron)	45	12 měsíců	von Eckardstein S et al. J Clin Endocrinol Metab 2003

mírné a reverzibilní.

Přehled nejdůležitějších prací studujících metody mužské antikoncepce při podání samotného testosteronu či jeho analogů je uveden v tab. 1.

### Kombinované kontracepční metody

Vzhledem k tomu, že účinnost a tolerance všech forem **samostatně** podávaného testosteronu nebyly uspokojivé, zaměřil se výzkum na **kombinované hormonální metody**, analogicky jako je tomu u ženské antikoncepce.

Cílem současného podávání testosteronu a **dalšího hormonálního preparátu** je:

- snížit nezbytnou dávku testosteronu, a tím oslabit androgen-dependentní negativní vedlejší účinky
- zvýšit supresivní účinek na spermatogenezi, a učinit tak antikoncepční metodu co nejspolehlivější

Doposud studované mužské hormonální kombinované metody užívají vedle **testosteronu** v různých lékových formách (perorální, intramuskulární, transdermální a subkutánní) některý z preparátů náležících do 3 hormonálních skupin, a to:

- progestiny** (levonorgestrel, noretisteron, desogestrel, etonogestrel, medroxyprogesteron)
- antiandrogeny** (spironolakton, cyproteron acetát)

### (c) **analogy** (agonisty i antagonisty) GnRH

Přehled nejdůležitějších prací studujících kontracepční účinky kombinovaných testosteron-progestinových metod je uveden v tab. 2.

Progestiny běžně užívané v ženské hormonální antikoncepci působí prostřednictvím inhibice LH a FSH negativní zpětnou vazbou. U mužů progestiny brzdí spermatogenezi nejen cestou inhibice gonadotropinů, ale též prostřednictvím a) přímé inhibice spermatogeneze, b) snížením exprese receptorů LH a c) narušením funkce nadvarlat.

Kombinovaná hormonální léčba **testosteronem a levonorgestrem** umožňuje ve srovnání s podáváním samotného testosteronu rychlejší nástup antikoncepčního účinku a silnější indukci azoospermie a silné oligozoospermie [2,9]. Levonorgestrel lze podat ve formě perorální, a to v relativně nízkých dávkách [1], či ve formě subkutánních implantátů [16], a to s výborným účinkem zejména v kombinaci s testosteron undekanoátem (azoospermie či těžká oligozoospermie ve 100 %) [19,20] nebo v kombinaci s krystalickým testosteronem (velmi těžká oligozoospermie v 89–90 %) [37].

Dalším progestinem studovaným v kombinaci s testosteronem je **desogestrel**. Ačkoli je obecně ve srovnání s levonorgestrem považován za méně androgenně působící, vedlo i jeho podání k některým nežádoucím metabolickým projevům [3,23]. Příznivé je, že kombinováním podáváním depotního testosteronu a perorálního desogestrelu lze docílit účinné suprese spermatogeneze (azoospermie v 85 %) u mužů všech etnických skupin [5,22].

Aktivní metabolit desogestrelu, **etonogestrel**, byl použit jak v perorální formě, tak ve formě podkožních implantátů. Je-li etonogestrel užit v depotní formě a v kombinaci s intramuskulárním testosteron dekanóátem, má málo negativních vedlejších účinků a dostatečný antikoncepční účinek, a zdá se tudíž být nadějným kandidátem pro klinickou praxi [4,12,13].

**Noretisteron** je dlouhodobě působící progestin, jehož antikoncepční účinky byly studovány při intramuskulárním podání v kombinaci s testosteron undekanoátem [30]. Stupeň suprese spermatogeneze byl sice uspokojivý, byl však zaznamenán vzestup hemoglobinu, vzestup tělesné hmotnosti a při vyšších dávkách též noční pocení [21].

Tab. 2. Kombinované metody mužské hormonální antikoncepce.

Hormonální složení	Počet osob ve studii	Trvání studie	Literární zdroj
<b>Testosteron + progestin</b>			
Testosteron enantát + Levonorgestrel	18	6 měsíců	Bebb RA et al. J Clin Endocrinol Metab 1996
	54	6 měsíců	Anawalt BD et al. J Androl 1999
	20	24 týdnů	Gonzalo IT et al. J Clin Endocrinol Metab 2002
	41	6 měsíců	Anawalt BD et al. J Androl 2005
Testosteron undekanoát + Levonorgestrel	14	24 týdnů	Kamischke A et al. Clin Endocrinol (Oxford) 2000
	20	24 týdnů	Gui YL et al. J Androl 2004
Krystalický testosteron + Levonorgestrel	40	30 týdnů	Wang C et al. J Clin Endocrinol Metab 2006
Transdermální testosteron + Levonorgestrel	15	24 týdnů	Gonzalo IT et al. J Clin Endocrinol Metab 2002
Krystalický testosteron + Desogestrel	24	6 měsíců	Anawalt BD et al. Fertil Steril 2000
	30	8 týdnů	Martin CW et al. Hum Reprod 2000
	31	24 týdnů	Anderson RA et al. Hum Reprod 2002
	66	24 týdnů	Kinniburgh D et al. Hum Reprod 2002
Testosteron dekanoát + Etonogestrel	28	24 týdnů	Anderson RA et al. J Clin Endocrinol Metab 2002
	130	48 týdnů	Brady BM et al. Hum Reprod 2006
Krystalický testosteron + Etonogestrel	28	24 týdnů	Anderson RA et al. J Clin Endocrinol Metab 2002
	15	48 týdnů	Brady BM et al. Hum Reprod 2004
Testosteron undekanoát + Noretisteron	14	24 týdnů	Kamischke A et al. J Clin Endocrinol Metab 2001
	32	24 týdnů	Meriggiola MC et al. J Clin Endocrinol Metab 2005
Testosteron undekanoát + Medroxyprogesteron acetát	308	6 měsíců	Gu YQ et al. J Clin Endocrinol Metab 2004
Krystalický testosteron + Medroxyprogesteron acetát	55	12 měsíců	Turner L et al. J Clin Endocrinol Metab 2003
<b>Testosteron + antiandrogen</b>			
Testosteron enantát + Cyproteron acetát	10	16 týdnů	Meriggiola MC et al. J Clin Endocrinol Metab 1996
	10	16 týdnů	Meriggiola MC et al. Hum Reprod 1998
Testosteron undekanoát + Cyproteron acetát	8	16 týdnů	Meriggiola MC et al. Fertil Steril 1997
	24	44 týdnů	Meriggiola MC et al. J Clin Endocrinol Metab 2003
<b>Testosteron+ antagonist GnRH</b>			
Testosteron enantát + Nal-Glu-GnRH antagonist	8	20 týdnů	Pavlou SN et al. J Clin Endocrinol Metab 1991
	10	20 týdnů	Bagatell CJ et al. J Clin Endocrinol Metab 1993
	15	32 týdnů	Swerdlloff RS et al. J Clin Endocrinol Metab 1998
Testosteron enantát + Acycline	6	8 týdnů	Matthiesson KL et al. J Clin Endocrinol Metab 2005
19-nortestosteron + Cetrorelix	6	12 týdnů	Behre HM et al. Hum Reprod 2001

Antikoncepční účinky **medroxyprogesteron acetátu** jsou studovány již od 70. let minulého století. Nadějná se jeví kombinace intramuskulárního podání tohoto progestinu s injekčním testosteron undekanoátem [17] nebo kombinované použití s implantáty krystalického testosteronu [35]. Hlavní výhodou této meto-

dy je nízká frekvence injekcí (1krát za 3 měsíce), avšak možná kumulace depotního metylprogesteronu v organizmu vyžaduje další studie.

Progestin s antiandrogenními účinky **cyproteron acetát** je zajímavým prostředkem mužské hormonální antikoncepce z toho důvodu, že se váže na androgenní receptor, a tím

částečně blokuje působení současně podaného androgenu. V důsledku toho působí též cestou inhibice dozrání již vytvořených spermatid. V praxi tak působí rychlejší nástup kontracepčního působení než výše uvedené metody (v průměru za 49 dní). Vzhledem k tomu, že současně nebyl zaznamenán žádný ne-

gativní vliv na libido a erekci, žádný či minimální negativní vliv na HDL-cholesterol a pouze slabé antiandrogenní účinky (pokles tělesné hmotnosti) [28] a vzhledem k tomu, že dostatečná antikoncepční účinnost byla zaznamenána již při perorální dávce 12,5 mg denně, je pravděpodobné, že cyproteron acetát zůstane hlavním kandidátem na v praxi použitelné perorální mužské hormonální kontraceptivum [26,29]. Lze jej použít buď v dávce již 12,5 mg denně perorálně v kombinaci s intramuskulárním testosteron enantátem [26] nebo s testosteron undekanoátem aplikovaným perorálně [27] či intramuskulárně [29]. Další výhodou cyproteron acetátu je, že jej lze v kombinaci s intramuskulárním testosteron undekanoátem použít k indukci suprese spermatogeneze a tento supresivní účinek lze následně udržet podáváním velmi nízkých dávek cyproteron acetátu (2 mg 1 krát denně perorálně) v kombinaci s testosteron undekanoátem (1 000 mg nitrovalově) podávaným ve 2měsíčních intervalech [29].

Slabý antiandrogen **spironolaktón** byl považován za možný prostředek mužské hormonální antikoncepce v 70. letech minulého století, avšak v současnosti není předmětem žádné multicentrické studie.

Zatímco použití agonistů GnRH nevede k účinné supresi sekrece FSH a LH, použití **antagonistů GnRH** nabízí v tomto směru určité perspektivy. Antikoncepční působení GnRH-antagonisty, **Nal-Glu-GnRH** (Ac-D2-Nal1, D4-Cl-Phe2, D3-Pa13, Arg5, D4-p-methoxybenzoyl-2-amino butyric acid, D-Ala10-GnRH) bylo studováno v kombinaci s intramuskulárním podáváním testosteron enantátu [8,32]. Suprese tvorby spermií při užití této kombinované metody však nebyla signifikantně vyšší než při použití samotného esteru testosteronu [8]. Závažným negativním rysem této metody je nutnost

denní subkutánní aplikace GnRH-antagonisty.

Snaha použít antagonistů GnRH pouze k „nastartování suprese spermatogeneze“ se ne vždy osvědčila: Nal-Glu podávaný denně podkožně po 12 týdnů v kombinaci s testosteron enantátem navodil v 93,3 % těžkou oligozoospermii ( $< 3 \times 10^6/\text{ml}$ ) a tento účinek se podařilo udržet po dalších 20 týdnů intramuskulárním podáváním samotného testosteron enantátu v týdenních intervalech [34], oproti tomu GnRH-antagonista, **cetrorelix**, byl v kombinaci s 19-nortestosteronem, sice úspěšně použit k dosažení azoospermie, avšak supresivní účinek nepřetržoval po jeho vysazení [10].

Dlouhodobé suprese sekrece FSH a LH, a tím podávání v intervalech akceptovatelných v klinické praxi, lze dosáhnout prostřednictvím nově vyvinutých dlouhodobě působících GnRH-antagonistů. **Abarelix**, užívaný k léčbě karcinomu prostaty, však není pro kontracepční účely perspektivní vzhledem k možné závažné alergické reakci. Uplatnění dalších molekul (např. **acyclínu**) se v současné době zkoumá v různých kombinacích [24], avšak ke konečnému posouzení všech aspektů účinku této molekuly jsou nutné další studie.

Stupeň účinnosti mužské hormonální antikoncepce závisí na stupni dosažené suprese spermatogeneze: při oligozoospermii (1–5 miliónů spermií v 1 ml ejakulátu) je účinnost 95% (měřeno počtem těhotenství), při poklesu počtu spermií pod 1 milión/ml je účinnost 99%, a je-li dosaženo azoospermie, je účinnost prakticky 100%.

### Závěr

Většina doposud publikovaných studií týkajících se metod mužské hormonální antikoncepce byly explorativní studie malého rozsahu. Stupeň suprese spermatogeneze v nich byl často posuzován nejednotně, takže jejich celkové hodnocení a vzájemné

srovnání je nesnadné. K definitivnímu ověření účinnosti jednotlivých metod i k posouzení jejich negativních účinků je třeba uskutečnit multicentrické, dlouhodobé randomizované studie.

Nakolik bude role mužské hormonální antikoncepce v budoucnosti důležitá, bude možno posoudit teprve po zavedení jejích dostatečně účinných, plně reverzibilních, bezpečných, přijatelně aplikovatelných a finančně dostupných forem v klinické praxi. Přes všechny existující nejasnosti by tohoto cíle mělo být dosaženo v příštím deceniu.

### Literatura

1. Anawalt BD, Amory JK, Herbst KL et al. Intramuscular testosterone enanthate plus very low dosage oral levonorgestrel suppresses spermatogenesis without causing weight gain in normal young men: a randomized clinical trial. *J Androl* 2005; 26: 405–413.
2. Anawalt BD, Bebb RA, Bremner WJ et al. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *J Androl* 1999; 20: 407–414.
3. Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM et al. Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. *Fertil Steril* 2000; 74: 707–714.
4. Anderson RA, Kinninburg D, Baird DT. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3640–3649.
5. Anderson RA, Van Der Spuy ZM, Dada OA et al. Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. *Hum Reprod* 2002; 17: 2869–2877.
6. Anderson RA, Wallace AM, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. III. Higher 5 alpha-reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone.



- J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 902–908.
7. Aribarg A, Sukcharoen N, Chanprasit Y et al. Suppression of spermatogenesis by testosterone enanthate in Thai men. J Med Assoc Thai 1996; 79: 624–629.
  8. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB et al. Comparison of a gonadotropin releasing–hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 427–432.
  9. Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB et al. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 757–762.
  10. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B et al. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. Hum Reprod 2001; 16: 2570–2577.
  11. Behre HM, Baus S, Kliesch S et al. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrinedifferences between responders and nonresponders. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2394–2403.
  12. Brady BM, Walton M, Hollow N et al. Depot testosterone with etonogestrel implants result in induction of azoospermia in all men for long-term contraception. Hum Reprod 2004; 19: 2658–2667.
  13. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A et al. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. Hum Reprod 2006; 21: 285–294.
  14. von Eckardstein S, Noe G, Brache V et al. A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5232–5239.
  15. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT et al. Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 1327–1332.
  16. Gonzalo IT, Swerdloff RS, Nelson AL et al. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3562–3572.
  17. Gu YQ, Tong JS, Ma DZ et al. Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in chinese men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2254–2262.
  18. Gu YQ, Wang XH, Xu D et al. A multicenter Contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 562–568.
  19. Gui YL, He CH, Amory JK et al. Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men. J Androl 2004; 25: 720–727.
  20. Kamischke A, Ploger D, Venherm S et al. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 43–52.
  21. Kamischke A, Venherm S, Ploger D et al. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 303–309.
  22. Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L et al. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. Hum Reprod 2002; 17: 1490–1501.
  23. Martin CW, Riley SC, Everington D et al. Dose-finding study of oral desogestrel with testosterone pellets for suppression of the pituitary-testicular axis in normal men. Hum Reprod 2000; 15: 1515–1524.
  24. Matthiesson KL, Amory JK, Berger R et al. Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 91–97.
  25. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. Recent Prog Horm Res 2002; 57:149–79.
  26. Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A et al. Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. Hum Reprod 1998; 13: 1225–1229.
  27. Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A et al. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in me. Fertil Steril 1997; 68: 844–850.
  28. Meriggiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA et al. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3018–3023.
  29. Meriggiola MC, Costantino A, Cerpolini S et al. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5818–5826.
  30. Meriggiola MC, Costantino A, Saad F et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2005–2014.
  31. Neischlag E, Hoogen H, Bolk M et al. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. Contraception 1978; 18: 607–614.
  32. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG et al. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1360–1369.
  33. Reddy PR Proceedings: Reversible contraceptive action of testosterone in males. J Reprod Fertil 1974; 38: 232.
  34. Swerdloff RS, Bagatell CJ, Wang C et al. Suppression of spermatogenesis in man induced by Nal-Glu gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone enanthate (TE) is maintained by TE alone. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3527–3533.
  35. Turner L, Conway AJ, Jimenez M et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4659–4667.
  36. Wallace EM, Gow SM, Wu FC Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. I: Plasma luteinizing hormone, follicle sti-

mulating hormone, testosterone, estradiol, and inhibin concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 290–293.

37. Wang C, Wang XH, Nelson AL et al. Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 460–470.

38. World Health Organization Task Force on methods for the Regulation of Male Fertility: Contraceptive efficacy of

testosterone-induced azoospermia in normal men. Lancet 1990; 336: 955–959.

39. Wu FC, Farley TM, Peregoudov A et al. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril 1996; 65: 626–636.

40. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH et al. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contra-

ceptive in normal Chinese men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3642–3647.

*doc. MUDr. Irena Poršová-Dutoit, CSc.*  
*www.lf2.cuni.cz*  
*e-mail: praha.korunovacni@atlas.cz*

*Doručeno do redakce: 14. 6. 2006*  
*Přijato po recenzi: 21. 7. 2006*