

Moderní tendence ve stimulaci ovarii

Pavel Trávník

REFROMEDA s. r. o., Brno

Stimulace ovarii je nezbytnou součástí většiny metod reprodukční medicíny. Moderní trendy ve stimulaci spočívají v individualizaci stimulace, zvýšení její bezpečnosti, usnadnění aplikace stimulačních léčiv včetně využití depotních přípravků a umožnění léčby pacientek s onemocněními, vyžadujícími speciální postupy stimulace, jako jsou syndrom polycystických ovarii a riziko onkologického onemocnění.

Klíčová slova: reprodukční medicína, stimulace ovarii, gonadotropiny, analoga gonadoliberinu, individualizovaná stimulace, bezpečnost stimulace.

Modern trends in the ovarian stimulation

The ovulation stimulation is essential procedure for most methods of reproductive medicine. Modern trends in stimulation lie in the individualized stimulation, the safety enhancement, the application facilitation including the depot injections use, and enabling the treatment of the patients, requiring special stimulation procedures, such as the polycystic ovarian syndrome and tumour risk.

Key words: reproductive medicine, ovarian stimulation, gonadotropins, gonadoliberein analogs, individualized stimulation, stimulation safety.

Úvod

Stimulace vaječníků je používána jak při konzervativní léčbě poruch plodnosti, kdy očekáváme ovulaci z folikulů stimulovaného vaječniku a oplození spermii proniklými do vejcovodů při koitu, tak i při umělé inseminaci, a zejména při aplikaci metod asistované reprodukce, kdy oplozujeme vajíčka mimo mateřský organizmus. Každá metoda léčby předpokládá jinou intenzitu stimulace podle potřebného počtu získaných oocytů, kdy u metod s oplozením in vivo je žádoucí ovulace jednoho oocyty, u metod s mimotělním oplozením očekáváme získ většího počtu oocytů. Metody stimulace jsou založeny na několika typech intervence do fyziologie osy hypothalamus – hypofýza – ovarium, které dále popíšeme. Moderní trendy spočívají v individualizaci stimulace, její lepší regulaci, omezení rizik a zvýšení bezpečnosti, využití depotních přípravků, usnadnění aplikace stimulačních léčiv a umožnění léčby u pacientek s onemocněními, pro něž představuje stimulace zvýšené riziko.

Využívané mechanismy stimulace

Růst antrálních ovarálních folikulů (folikuly, v nichž se již vyvinula dutinka) je podněcován folikuly stimulujícím hormonem (FSH) ze skupiny gonadotropinů. Produkce FSH v adenohypofýze je podporována hypothalamickým gonadoliberinem (GnRH) a tlumena zápornou zpětnou vazbou zprostředkovanou estradiolem (obrázek 1). Pro pochopení funkce a využití při stimulaci ovarii je důležité vědět, že gonadoliberin stimuluje produkci FSH v adenohypofýze, jen pokud jeho sekrece probíhá v pulzech. Kontinuální zvýšení

hladiny gonadoliberinu produkci FSH po počátečním vzestupu hladiny (flare up efekt) blokuje.

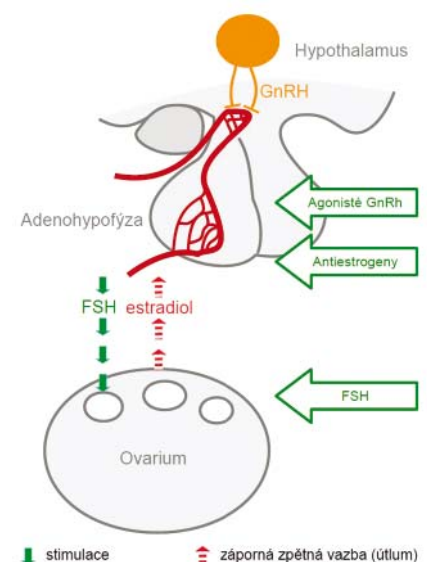
Začátek růstu ovarálních folikulů nezávisí na hormonální stimulaci. Primordiální folikuly, které jsou součástí tzv. ovarální rezervy, neustále postupně vstupují do růstové fáze (řádově tisíce za rok) a dospívají až do antrálního stadia. V antrálním stadiu se stávají citlivými k působení FSH. Každý měsíc jsou k dispozici desítky antrálních folikulů, které za normálních okolností podléhají atrezii (zániku prostřednictvím apoptózy), s výjimkou těch, které jsou působením FSH zachráněny a dospějí k ovulaci. Antrální folikuly nerostou úplně rovnoměrně a platí, že čím je folikul větší, tím menší množství FSH mu stačí k zábraně atrezie a podpoře růstu. Větší folikul zároveň produkuje větší množství estradiolu, působícího zápornou zpětnou vazbou na adenohypofýzu (1).

Za fyziologických okolností folikul, který v rámci biologické variability vyrostl více než ostatní, potřebuje méně stimulace a svou produkcí estradiolu zároveň zpětnou vazbou tlumí hypofyzární produkci FSH. Tím potlačí vývoj ostatních folikulů a obvykle dojde nakonec k dozrání jednoho folikulu a ovulaci jednoho oocyty. K vícečetné ovulaci dojde za fyziologických okolností v případě, že vývoj dvou nebo několika folikulů byl na začátku shodný a vzájemná suprese nedostatečná (1).

Konečného dozrání folikulu i v něm obsaženého oocyty je dosaženo působením druhého gonadotropinu, luteotropinu (LH), případně injekčně podaného lidského choriového gonadotropinu (hCG), který má některé vlastnosti LH.

Prakt. lékař. 2015; 11(4): 123–125

Obrázek 1. Schéma stimulace



Stimulace ovarii je založena na třech principech. Nejčastěji se stimulace provádí přímo na úrovni ovarii působením FSH nebo jeho syntetického analogu, podaného injekčně. Je také možné stimulovat hypofýzu k produkci FSH pomocí aplikace GnRH (pulzující nebo jednorázově vyvolávající flare up) nebo přerušit zápornou zpětnou vazbu mezi ovariem a hypofýzou pomocí antiestrogenů. Stimulace hypofýzy pulzujícím podáním GnRH se provádí zcela výjimečně, je technicky obtížná a nemá přednosti před jinými metodami. Aplikace antiestrogenů je méně účinná a negativně ovlivňuje růst endometria, takže transfer embrya v čerstvém cyklu je méně úspěšný. Je některými autory doporučována u syndromu polycystických ovarii (2).

Individualizovaná stimulace

Reakce pacientek na stimulaci je velmi individuální, proto je třeba přizpůsobit protokol stimulace věku pacientky, její hmotnosti, velikosti ovariální rezervy a zdravotnímu stavu. Stanovení funkční ovariální rezervy velmi ulehčuje dnes již rozšířené vyšetření hladiny AMH (anti-mülleriánského hormonu, produkovaného folikulárními buňkami) a vyšetření sonografického obrazu ovarii na počet antrálních folikulů na začátku cyklu (3).

Zásadní volbou při plánování individualizované stimulace je výběr tzv. protokolu stimulace, který může být v principu tzv. krátký nebo dlouhý protokol. Cílem obou postupů je zábrana samovolného vzestupu sekrece LH, který by mohl vyvolat předčasnou ovulaci nebo zhoršit kvalitu oocytů. U krátkého protokolu dosahujeme tohoto cíle podáváním antagonisty GnRH. Antagonista GnRH se podává po dosažení určité velikosti folikulů, zablokuje po

dobu svého podávání produkci hypofyzárních gonadotropinů, a tedy i LH. U dlouhého protokolu je podán depotní analog GnRH už v předchozím cyklu, po krátkodobém vzestupu sekrece gonadotropinů je jejich tvorba utlumena po celou dobu působení analogu, tedy po celý stimulovaný cyklus.

Cílem individualizované stimulace je dosáhnout dostatečného počtu kvalitních oocytů pro oplození a vývoj zdravých embryí při minimalizaci rizika hyperstimulačního syndromu. Je třeba vycházet z toho, že jen část získaných oocytů je euploidní (mají normální sadu chromozomů) a podíl euploidních oocytů klesá s věkem, po 35. roce jich prudce ubývá. Pro pacientku je výhodnější podstoupit menší počet dostatečných stimulací s dosažením několika kvalitních embryí, která jsou vitrifikována a postupně transferována, než opakované punkce s tzv. minimální stimulací nebo nativních cyklů bez stimulace s minimální šancí na získání kvalitního embrya (4).

Přizpůsobit stimulaci je třeba zejména při provádění preimplantační genetické diagnostiky. Pokud je prováděna preimplantační genetická diagnostika pro monogenní chorobu, je pro úspěšný transfer nezbytné vyloučit jak embrya nesoucí mutovaný gen, tak i embrya s aneuploidiemi, jejichž transfer by nevedl k otěhotnění nebo by došlo k potratu. Při preimplantační genetické diagnostice pro strukturní chromozomové vady je třeba navíc počítat s tím, že nositelé balancovaných translokací často produkují jen velmi malý podíl geneticky normálních gamet, takže je třeba oplozovat velký počet oocytů, aby byla šance na nalezení zdravého embrya.

Omezení rizika hyperstimulace

Hyperstimulační syndrom, pokud má těžší průběh, je vážná komplikace ovariální stimulace. Jeho riziko je velmi individuální. Většinou je vyvolán nebo zásadně prohlouben působením hCG, podaného ke spuštění konečného dozrávání

Tabulka 1. Vysvětlivky pojmů

analog GnRH	syntetická obdoba molekuly gonadoliberinu
antagonista GnRH	analog gonadoliberinu s opačným účinkem
agonista GnRH	analog gonadoliberinu se shodným účinkem
antiestrogen	látky, která brání syntéze estrogenů nebo blokuje jejich účinek
anti-mülleriánský hormon, AMH	hormon produkovaný folikulárními buňkami antrálních folikulů, je mírou ovariální rezervy
apoptóza	programovaná buněčná smrt
dlouhý stimulační protokol	využívá aplikace depotních agonistů gonadoliberinu, které blokují sekreci gonadotropinů
euploidní	mající normální počet chromozomů
flare up	počáteční prudký vzestup sekrece gonadotropinů po aplikaci analogu gonadoliberinu
folikuly stimulující hormon, FSH	hypofyzární gonadotropin, podporující růst antrálních folikulů
gonadoliberin, GnRH	hormon produkovaný v area preoptica v hypothalamu, stimuluje sekreci gonadotropinů
hyperstimulační syndrom	chorobný stav se silně zvětšenými ovarii, ascitem, případně i poruchami funkce jater a ledvin
chromozomová vada početní, aneuploidie	odchylka v počtu chromozomů, např. trisomie, jsou přítomny 3 chromozomy jednoho typu místo páru
chromozomová vada strukturní	chyba ve struktuře chromozomu, např. translokace, delecce, inverze
krátký stimulační protokol	využívá aplikace nedepotních antagonistů gonadoliberinu, které krátkodobě blokují sekreci gonadotropinů
letrozol	antiestrogen používaný zejména v onkologii
lidský choriový gonadotropin, hCG	placentární hormon, který má mimo jiné účinky LH
luteotropní hormon, LH	hormon vyvolávající ovulaci a podporující funkci žlutého tělíska v ovariu
metformin	antidiabetikum, které zvyšuje citlivost k inzulinu, účinkuje i v ovariu
monogenní choroba	dědičná choroba způsobená mutací genu
ovariální folikul	Struktura ve vaječníku, nejprve tvořená jen vajíčkem a jednou vrstvou folikulárních buněk. Na závěr svého vývoje má průměr kolem 20mm, tvoří jej dutina vyplněná tekutinou a obklopená vrstvou folikulárních buněk a obsahující kumulus s oocytem.
ovariální rezerva	zásoba vajíček, která ženě zbývá do konce jejího fertilního období. Po porodu obsahují vaječníky kolem 200000 vajíček, z nichž 300–400 za celý život ovuluje a zbytek postupně zanikne
preimplantační genetická diagnostika	genetická diagnostika prováděná u embryí ještě před jejich přenosem do dělohy
syndrom polycystických ovarii	endokrinopatie spojená s chyběním ovulace nebo jejím řídkým výskytem, hirsutismem a inzulinovou rezistencí
tamoxifen	estrogen-antiestrogen, jeho účinek se liší podle tkání
translokace balancovaná	strukturní chromozomová vada, kde chromozomy jsou kombinované tak, že součet chromozomů nebo jejich částí je správný. Jedinec je zdravý, je ohroženo jeho potomstvo
trigger	spouštěč, zde činitel, který spustí konečné dozrávání folikulu a ovulaci
vitřifikace	moderní způsob kryokonzervace, kdy nevznikají ledové krystaly, poškozující buňky

folikulu. Na rozdíl od hCG, hormon, který dozrání folikulu a ovulaci spouští za přirozených okolností, tedy LH, tento účinek nemá. V praxi není aplikace LH použitelná, protože cena potřebné dávky přípravku je příliš vysoká. Uvolnění endogenního LH lze vyvolat podáním nedepotního analogu (agonisty) GnRH, což však nepříznivě ovlivní receptivitu endometria a tedy i šanci na otěhotnění ve stejném cyklu.

Riziko hyperstimulačního syndromu se daří stále snižovat zejména pomocí individualizované stimulace založené na stanovení AMH a sonografickém stanovení počtu antrálních folikulů (3). Velmi důležité je u pacientek s vysokým rizikem hyperstimulačního syndromu zvolit místo klasického spouštění (trigger) konečného dozrání folikulu pomocí hCG, spouštění nedepotním analogem GnRH v krátkém stimulačním protokolu s následnou vitifikací embryí a jejich transferem v následujícím cyklu (5).

Aplikace gonadotropinů při stimulaci

Způsob aplikace gonadotropinů hraje při ovariální stimulaci mimořádně důležitou roli. Samozřejmým požadavkem je v současné době aplikace subkutánní, kterou provádí pacientka sama. Uživatelsky příjemná a spolehlivá aplikace snižuje psychickou tenzi u pacientek a významně redukuje množství omylů, které mohou vést jak k nedostatečné, nerovnoměrné, tak i k nadměrné stimulaci. Standardem je dnes (s výjimkou depotních přípravků a analog GnRH – antagonistů nebo spouštěčů) aplikace gonadotropinovým perem, která se velmi osvědčila.

Depotní přípravky představují alternativu k denně aplikovaným léčivům, výsledky dosahované depotními a nedepotními přípravky při ovariální stimulaci se významně neliší (6). Určitou nevýhodou depotních přípravků je nemožnost redukovat dávku při hrozící hyperstimulaci, výhodou je jednorázová aplikace, která může být provedena na zdravotnickém pracovišti a eliminuje omyl pacientky nebo případné účelové jednání dárkyně oocytů.

Při jakémkoliv typu aplikace je nezbytné, aby pacientka byla podrobně poučena o dávce, jejím nastavení, způsobu aplikace a jeho čase a také o případných komplikacích a postupech při nich. Je třeba, aby v případě pochybností

nebo komplikací při aplikaci měla k dispozici kontakt na stálou službu v zařízení, kde je ošetřována.

Stimulace u syndromu polycystických ovarií

Syndrom polycystických ovarií představuje při indukci ovulace problém, protože bez farmakologické podpory často k ovulaci nedochází a při stimulaci dojde velmi snadno k hyperstimulaci. Je proto třeba velmi opatrně dávkovat gonadotropiny. Jako podpůrný lék je využíván metformin (7).

Stimulace a onkologická onemocnění

Dříve předpokládaný potenciální účinek ovariální stimulace jako faktoru zvyšujícího riziko vzniku ovariálních tumorů se nepotvrdil (8, 9), nepotvrdilo se ani zvýšené riziko vzniku melanomu (10) nicméně u pacientek s vyšším rizikem vzniku tumorů je třeba postupovat obezřetně.

Speciální skupinu pacientek představují pacientky s rizikem vzniku nebo recidivy estrogen-dependentních nádorů, protože ovariální stimulace je spojena s vysokou produkcí estradiolu. Ani u pacientek s tímto ohrožením není efektivní používat tzv. přirozený, tedy nestimulovaný cyklus pro malou pravděpodobnost úspěchu (11). K mírné stimulaci ovarií u těchto pacientek může sloužit tamoxifen, samotný nebo v kombinaci s FSH (12). Tamoxifen je estrogen-antiestrogen, který působí estrogeně na receptory v děloze a antiestrogeně v prsu a jádrech hypotalamu. Ovlivněním zpětné vazby pro estradiol zvýší produkci FSH a zároveň ochrání tkáň v prsu před estrogení stimulací. Je možné využít i antiestrogenního působení letrozolu (13).

Tam, kde má být zahájena agresivní cytostatická nebo radiační terapie, je obvykle jedinou účinnou možností záchrany plodnosti odběr vajíček před zahájením onkologické léčby. U onkologických pacientek se k získání oocytů před zahájením onkologické léčby často využívá netypických protokolů stimulace (tzv. Random-start controlled ovarian stimulation protocols), které zkracují dobu potřebnou k získání oocytů a umožňují včasnější zahájení onkologické léčby (13).

Literatura

1. Trávník P, Čech S. Základy obecné a speciální embryologie pro klinické embryology. YBUX s.r.o. 2011; 143 s. ISBN: 978-80-904697-0-9.
2. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T, Diamanti-Kandarakis E. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinol. 2015 Mar 17. [Epub ahead of print].
3. Nelson MS, Klein BM, Joan-Charles Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil. Steril. 2015; 103(4): 923–930.
4. Zech NH, Zech M, Baldauf S, Comploj G, Murtinger M, Spitzer D, Hradecký L, Ajayi R, Schuff M, Zech H. Ovarian stimulation in ART – Unwinding pressing issues. Minerva Gynecol. 2015; 67(2): 127–47. Epub 2015 Feb 10.
5. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfotouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;10:CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.
6. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1:CD002808. doi: 10.1002/14651858.CD002808.pub3.
7. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Ann Transl Med. 2014; 2(6): 56. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15.
8. Bjørnholt SM, Kjaer SK, Nielsen TS, Jensen A. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. Hum Reprod. 2015; 30(1): 222–231. doi: 10.1093/humrep/deu297. Epub 2014 Nov 5.
9. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 8: CD008215. doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub2.
10. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Schaapveld M, Mooij TM, Burger CW, vanLeeuwen FE. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Hum Reprod. 2015 Mar 4. pii: dev023. [Epub ahead of print].
11. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. Ferti Steril (2013) 99: 1476–84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.029.
12. Rodríguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. Clin Obstet Gynecol 2010; 53: 753–762. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181f96e00.
13. Coyne K, Purdy M, O'Leary K, Yaklic JL, Lindheim SR, Appiah LA. Challenges and considerations in optimizing ovarian stimulation protocols in oncofertility patients. Front. Public Health, 05 December 2014 |doi: 10.3389/fpubh.2014.00246.

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2015

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.
REPMEDA s.r.o., Brno
Viniční 235, 615 00 Brno
ptravnik@repmeda.cz

