

Farmakoterapie v reprodukční medicíně

doc. MUDr. Igor Crha, CSc.

Centrum asistované reprodukce, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN v Brně

Poruchy plodnosti se v současné době projevují u 15–20 % párů snažících se o těhotenství. V České republice se v současnosti rodí více jak 3 % dětí po metodách asistované reprodukce. K základním lékům na stimulaci ovulace patří clomifen citrát, pro cykly in vitro fertilizace (IVF) se nejčastěji využívají protokoly s folikulostimulačním hormonem (FSH) kombinované s analogy gonadoliberinu (GnRH analoga). Pro indukci maturace oocytů se využívá aplikace lidského choriového gonadotropinu (hCG). Základem podpory sekreční transformace endometria a luteální fáze cyklu je aplikace progesteronu. Pečlivé monitorování průběhu stimulace a komplexní zázemí centra včetně možnosti hospitalizace jsou důležitým předpokladem snížení rizik nežádoucích účinků léčby neplodnosti.

Klíčová slova: neplodnost, asistovaná reprodukce, stimulace ovulace.

Pharmacotherapy in reproductive medicine

Approximately 15–20 % couples have problems with fertility. In the Czech Republic, more than 3 % of children are born after assisted reproduction techniques. Clomifen citrate is the basic substance for ovarian stimulation. Protocols with follicle stimulation hormone (FSH) and gonadolibarine (GnRH) analogues are used for assisted reproduction techniques (ART). Human chorionic gonadotropine (hCG) is used for eggs maturation. Progesteron is used for endometrium transformation and luteal phase support. Careful monitoring of ovarian stimulation decreases risk of possible complications.

Key words: infertility, assisted reproduction, ovarian stimulation.

Prakt. lékáren. 2010; 6(4): 173–176

Poruchy plodnosti se v současné době projevují u 15–20 % párů snažících se o těhotenství. V České republice se v současnosti rodí více jak 3 % dětí po metodách asistované reprodukce. Stanovení hranice mezi fyziologickou plodností a neplodností není vždy jednoznačné. Za optimálních podmínek by měla žena otěhotnět za 6–9 měsíců nechráněných pohlavních styků. Vyšetřování a léčbě poruch plodnosti se věnuje reprodukční medicína. Postupy, při kterých se pracuje v laboratoři se zárodečnými buňkami, se nazývají asistovaná reprodukce. Významným milníkem tohoto oboru bylo narození prvního dítěte po mimotělním oplození (in vitro fertilizace – IVF) v roce 1978 ve Velké Británii. V Československu se první dítě díky asistované reprodukci narodilo v roce 1982 na Gynekologicko-porodnické klinice v Brně (1). Tento úspěch byl důkazem vysoké úrovně reprodukční medicíny, na kterou navázala nově vznikající centra. V současné době jsou pracoviště asistované reprodukce vyhledávána také pacienty ze zahraničí.

K nejčastějším příčinám neplodnosti patří poruchy funkce vaječníku (tzv. ovariaální faktor), zhoršení plodnosti muže (androgický faktor), poškozené vejcovody (tubární faktor) a endometrióza – výskyt tkáně děložní sliznice mimo dutinu děložní. Někdy se může na potížích s otěhotněním podílet utváření dělohy nebo imunitní systém. Správná diagnóza je důležitým předpokladem úspěšné léčby (2).

Při indikaci jednotlivých vyšetření a léčebných postupů je důležité respektovat postoje a životní názory pacientů. Medicínsky efektivní postupy mohou být pro danou dvojici nepřijatelné.

Stimulace ovulace

K základním postupům při léčbě neplodnosti patří stimulace vaječníků, která má za cíl růst a dozrávání vajíček. Ovulaci můžeme stimulovat pro cykly s koitální koncepcí, pro nitroděložní inseminaci nebo pro cykly s mimotělním oplozením (IVF – in vitro fertilizace). Existuje celá řada stimulačních schémat s různým dávkováním použitých léků (3).

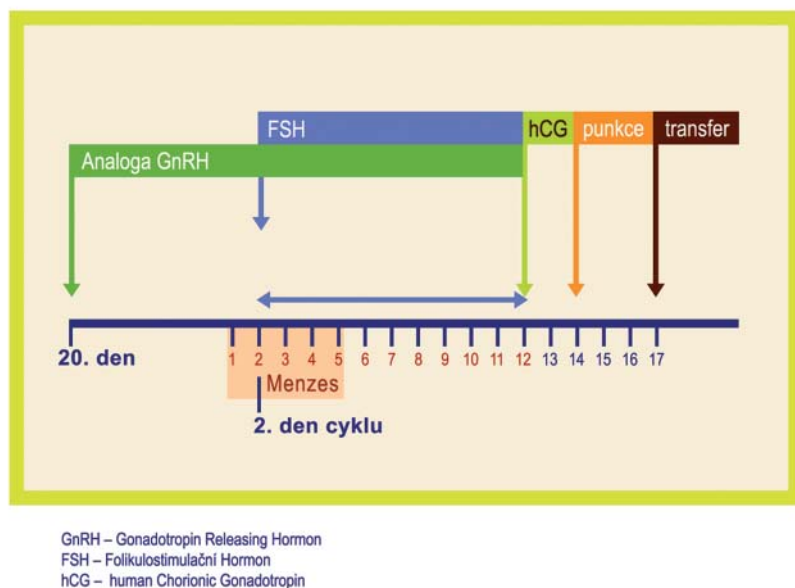
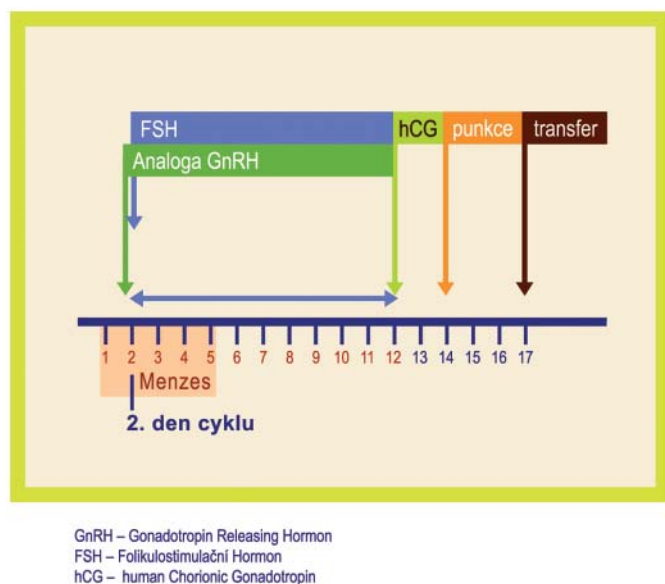
K historicky nejstarším patří clomifen citrát (Clostilbegyt). Patří do skupiny antiestrogenů a svým účinkem (přerušení zpětné vazby mezi hladinou estradiolu v krvi a produkcí folikulostimulačního hormonu FSH v hypofýze) vede ke stimulaci vaječníku. V současnosti se využívá pro léčbu žen s anovulací v cyklech s koitální koncepcí nebo nitroděložní inseminací, pro cykly IVF se používá výjimečně. K výhodám patří nízké riziko ovariaálního hyperstimulačního syndromu (OHSS), dobrá snášenlivost, nízké náklady. K nevýhodám patří zvýšené riziko vícečetného těhotenství, negativní vliv na hlen děložního čípku a děložní sliznici.

V současnosti je nejúčinnějším lékem na stimulaci ovulace FSH. Je k dispozici v několika formách. Podle technologie výroby rozlišu-

jeme urinární přípravky (Fostimon, Menopur, Merional), které se získávají z moči žen v menopauze, nebo rekombinantní přípravky (Gonal Pen, Puregon Pen), které jsou produkovány tkáňovými kulturami buněk upravených genovou rekombinací. Jako menopauzální gonadotropin se označuje směs FSH a LH (luteinizačního hormonu). Stimulace pomocí FSH je v porovnání s clomifencitrátem účinnější, má však významně vyšší riziko OHSS a vyšší náklady. Pokud není provedeno IVF a transfer maximálně dvou embryí, zvyšuje se riziko vícečetného těhotenství.

Medicínsky je velmi důležité stimulaci vaječníku (FSH i clomifenem) sledovat – monitorovat. Využíváme ultrazvukového vyšetření – tzv. folikulometrie, při které hodnotíme počet a velikost váčků, které se ve vaječnicích vytváří. Podle výsledků se upraví dávkování léků a upřesní termín ovulace.

Důležitou součástí stimulačních protokolů v současné době jsou analoga gonadoliberinu (GnRH analoga). Jejich cílem je snížení rizika předčasného zvýšení (tzv. peaku) luteinizačního hormonu, který může vyvolat předčasnou ovulaci a dozrávání vajíčka. Agonisté GnRH jsou superaktivní analoga přirozeného GnRH (50–200x účinnější). Svým mohutným účinkem vedou po počátečním zvýšení sekrece FSH a LH k jejich útlumu. Obvykle se podávají v subkutánních injekcích (např. triptorelin – Diphereline, Decapeptyl) nebo ve formě intranazálního spreje (nafarelin – Synarel). Aplikace agonistů GnRH

Obrázek 1. Aplikace léků při dlouhém protokolu stimulace vaječníků**Obrázek 2.** Aplikace léků při krátkém protokolu stimulace vaječníků

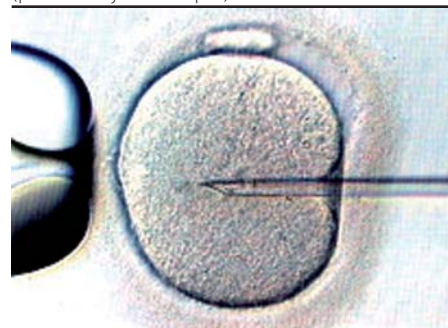
může být zahájena v sekreční fázi předchozího cyklu – tzv. dlouhý protokol (obrázek 1) nebo až současně se zahájením aplikace FSH od 2. nebo 3. dne menstruačního cyklu – krátký protokol (obrázek 2).

Antagonisté GnRH jsou syntetická analoga GnRH, která blokují přímo receptory v hypofýze. Ke klinicky používaným zástupcům této skupiny patří cetrorelix (Cetrotide) a ganirelix (Orgalutran).

Zásadním krokem při stimulaci ovulace je vlastní indukce dozrání vajíčka (jeho podstatou je obnovení redukčního dělení – meiózy) a prasknutí stěny folikulu – ovulace. Standardem

je aplikace choriového gonadotropinu (hCG) v dávce 5000–10000 IU přibližně 36 hodin před odběrem vajíček. Choriový gonadotropin je možné použít urinární (Pregnyl) nebo rekombinantní (Ovitrelle).

Odběr vajíček se provádí nejčastěji v krátké celkové anestezii. Pod kontrolou ultrazvuku tenkou jehlou zavedenou přes poševní stěnu odsáváme tekutinu jednotlivých folikulů. V laboratoři pod mikroskopem embryologové vyhledávají vajíčka, která měří obvykle 150–180 mikrometrů. Odebraná vajíčka se oplozují upravenými spermii v kultivačním médiu. Při nízkém počtu a pohybu spermií je nejúčinnějším způ-

Obrázek 3. Oplození zralého vajíčka metodou intracytoplazmatické injekce spermie ICSI (průměr vajíčka 160 μm)**Obrázek 4.** Embryo ve stadiu blastocysty po kultivaci 120 hodin

sobem oplození zavedení spermie do nitra vajíčka – tzv. intracytoplazmatická injekce spermie (obrázek 3).

Embryotransfer a luteální podpora

Embrya se přenášejí do dutiny děložní nejčastěji za 2–5 dnů po odběru vajíček (obrázek 4). Používáme speciální transferovou soupravu, kterou zavádíme přes čípek děložní. Vzhledem k riziku vícečetného těhotenství transferujeme maximálně 2 embrya, při zvýšeném riziku jen jediné embryo.

Sliznici děložní podporujeme před transferem embryí pomocí gestagenů. Jejich aplikaci zahajujeme již v den odběru vajíček. K využívání patří progesteron ve formě nitrosvalové injekce (Agolutin) nebo mikronizované formě (např. Utrogestan). S podáváním gestagenů pokračujeme i po transferu – tzv. podpora luteální fáze – a v počátku těhotenství. Těhotenský hormon je možné prokázat v krvi přibližně 12 dnů po transferu.

Embryotransfer rozmrazených embryí nebo darovaných embryí

Důležitou podmínkou pro správný vývoj embryí v děloze je příprava děložní sliznice. Při nepravidelné funkci vaječnicku používáme hormonální substituci celého cyklu. Princip spočívá v podání estrogenů doplněných v druhé polovině cyklu gestageny. Používáme 17-beta estradiol (perorálně, transdermálně nebo intramuskulárně).

ně) a progesteron (mikronizovaný vaginálně nebo ve formě intramuskulární injekce)

Podíl oxidačního stresu na poruchách plodnosti

Při mnoha chemických procesech v různých tkáních lidského organismu vznikají agresivní molekuly – především tzv. volné kyslíkové radikály, které mohou poškodit buňky ve svém okolí. Za optimálních podmínek jsou tyto látky rychle zneškodněny antioxidačními látkami. Při nadměrné tvorbě kyslíkových radikálů – např. zvýšená zátěž organismu, škodlivé látky v životním prostředí, kouření, zánět – a nedostatku ochranných antioxidačních látek dochází k poškození buněk – oxidačnímu stresu.

Lidské zárodečné buňky – spermie a vajíčka – nesou genetickou informaci uloženou v tzv. chromatinu jádra (DNA = deoxyribonukleová kyselina). Volné kyslíkové radikály mohou snadno poškodit povrchovou membránu, strukturu chromatinu a způsobit zlomy v DNA. Takto poškozené buňky jen výjimečně vytvoří kvalitní a životaschopné embryo.

Antioxidační látky mají schopnost vázat kyslíkové radikály. Mohou účinkovat uvnitř buňky nebo v mezibuněčném prostředí. Jejich úkolem je chránit buňky před oxidačním stresem. Jednotlivé antioxidační látky se vzájemně doplňují.

K nejznámějším antioxidačním látkám patří některé vitaminy – vitamin C, vitamin E, vitamin A, provitamin A (beta-karoten), vitamin B₆. Z minerálů je nejdůležitější selen a zinek. Koenzym Q₁₀ (ubichinon Q₁₀) je látka, která se významně podílí na přeměnách energie v buňce a přesunu elektronů.

Hlavním zdrojem antioxidačních látek je pestrá a vyvážená strava s dostatkem zeleniny a ovoce. Kromě dostatečného přísunu těchto látek je důležité také jejich správné vstřebávání a ukládání. Některé antioxidační látky v organismu také vznikají. Předpokládá se, že při obvyklé stravě bývá častý nedostatek selenu, zinku a koenzymu Q₁₀. Nedostatek vitaminů bývá méně častý. Snadno dostupným zdrojem jsou potravinové doplňky.

Endometrióza

Endometrióza je definována jako výskyt tkáně děložní sliznice mimo dutinu děložní, nej-

častěji v malé pánvi. Patří k nejčastějším onemocněním žen ve fertilním věku, přesto však ženy a mnohdy i lékaři o ní mají málo informací. Hlavními příznaky jsou pánevní bolesti a poruchy plodnosti. Endometrióza je považována za jednu z civilizačních chorob. Organismus ženy je vystaven vlivu estrogenů (hormony vaječniku, které vedou např. k růstu děložní sliznice nebo mléčné žlázy) mnohonásobně víc, než v dřívějších dobách. V současnosti se snižuje věk nástupu menzes a zvyšuje věk menopauzy, je menší počet porodů a kratší doba kojení, které působí jako ochrana před vznikem a rozvojem chorob estrogeny podmíněných.

Na vzniku a rozvoji endometriózy se podílí různé mechanismy. Může to být průnik životaschopných částic děložní sliznice přes vejcovody do malé pánve, někdy může vzniknout ložisko. Významnou úlohu má porucha imunitního dozoru, která umožní buňkám endometriózy uniknout obranným systémům organismu. Správně by měly být rozpoznány jako cizorodé a imunitním systémem rozpoznány a zničeny. Základem diagnostiky endometriózy je laparoskopie. Při léčbě se podle rozsahu ložisek a potíží kombinuje chirurgický výkon a farmakoterapie. Nejúčinnější je v současné době hormonální blokáda vaječníků GnRH analogy (tzv. navození pseudomenopauzy) po dobu 3–6 měsíců. Nejčastěji využíváme depotní přípravky triptorelinu (např. Diphereline 3 mg) a goserelinu (Zoladex). U méně rozsáhlých nálezu využíváme nízkodávkovanou kombinovanou hormonální kontracepci, která snižuje riziko progresu tohoto onemocnění.

Zvýšené hladiny prolaktinu

Nadměrná produkce prolaktinu je spojena obvykle s alterací funkce ovarií, dalším typickým projevem bývá galaktorea – oboustranná sekrece tekutiny mléčnou žlázou mimo poporodní laktaci. Hyperprolaktinémie může vyvolávat anovulaci, luteální insuficienci, oligomenoreu či amenoreu. Kombinuje se centrální účinek – zvýšené hladiny prolaktinu tlumí pulzilitu sekrece gonadoliberinu a zpětnou vazbu ovariálních steroidů – s periferním účinkem na buňky granulózy. U těchto žen se často setkáváme s resistencí na stimulaci klomifenem.

Zvýšení prolaktinu může být fyziologické, vyvolané podáváním léků nebo důsledkem

patologických procesů. K fyziologickým příčinám patří noční vzestup prolaktinu při spánku, reakce na stres, úzkost, hladovění, přehřátí, pohlavní styk, dráždění bradavek, těhotenství, laktace. Zvýšení sekrece prolaktinu vyvolávájí také mnohá farmaka – např. psychofarmaka (např. tricyklická antidepresiva), estrogeny, antihypertenziva, narkotika, blokátory receptorů pro histamin, verapamil.

Hyperprolaktinémie může být vyvolána také nádory hypofýzy nebo jinými chorobami.

Pro správnou diagnostiku hyperprolaktinémie je důležité dodržovat správný postup při odběru krve – doba odběru (ne dříve než 2 hodiny po probuzení!), vyloučit stres a výsledek správně interpretovat.

Léčba prokázané hyperprolaktinémie vychází ze správné diagnostiky vyvolávajících příčin a možnosti jejich korekce – např. úprava medikace, adekvátní léčba tyreopatií. Základním postupem jsou dopaminergní agonisté – bromokriptin, tergurid, cabergolin, quinagolid.

Závěr

Reprodukční medicína je specializovanou disciplínou, má výrazný mezioborový charakter. Správná farmakoterapie vychází z adekvátní diagnostiky, zkušeností a respektování nových ověřených poznatků.

Podpořeno Grantem IGA MZČR NS/6641–4.

Literatura

1. Ventruha P, Crha I, Žáková J. Průvodce léčbou neplodnosti. Dostupný z www.ivfbrno.cz.
2. Řežábek K. Asistovaná reprodukce. Praha: Maxdorf, 2008: 112 s.
3. Crha I, Žáková J. Klinické a laboratorní postupy asistované reprodukce. Dostupné na: <http://portal.med.muni.cz/disciplina-17-porodnictvi-a-gynekologie>.

doc. MUDr. Igor Crha, CSc.
Centrum asistované reprodukce,
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN v Brně
Obilní trh 11, 602 00 Brno
info@ivfbrno.cz

