

Inductorii de ovulație - date generale

Ovulation inducers - review

Corina Neamțu¹, Iuliana Gherlan², C. Dumitrache¹

1. Institutul Național de Endocrinologie
„C.I.Parhon”, București

2. UMF „Carol Davila”, București

Abstract

Ovulation induction is used both for “in vivo” and “in vitro” fertilization.

There are several types of treatment used for the past 40 years, each of them trying to recreate human physiology; their efficiency in treating anovulatory defects has become better over time.

The present article reviews the most used medication for ovulation induction, the rational of their choice and current scientific data regarding their efficiency in obtaining pregnancy.

Keywords: ovulation induction, clomifen, GnRH analogues, aromatase inhibitors

Rezumat

Inducerea ovulației stă atât la baza fertilizării „in vivo”, cât și a celei „in vitro”. În ultimii 40 de ani s-au sintetizat și utilizat o serie de compuși care au reprodus din ce în ce mai fidel fiziologia umană și a căror eficiență demonstrată a urmat un trend ascendent. Articolul de față încearcă să treacă în revistă cele mai utilizate preparate, raționamentul și indicațiile folosirii lor, precum și datele din literatură privind eficiența lor în obținerea ciclurilor ovulatorii și a sarcinilor.

Cuvinte-cheie: inducția ovulației, clomifen, gonadotropi, analogi GnRH, inhibitori aromatază

Inducerea ovulației este utilizată de peste 40 de ani în tratamentul infertilității anovulatorii; la pacientele la care se dorea fertilizare „in vivo”, obiectivul terapiei era obținerea maturării și ovulației unui singur folicul.

Mult mai recent introdusă, tehnica reproducerii umane asistate a creat necesitatea unor regimuri de inducție a ovulației care au ca rezultat dezvoltarea foliculară multiplă și ovocite de calitate. În plus, standardizarea tratamentului și planificarea calendaristică facilă

sunt trăsături critice în condițiile în care multe paciente sunt tratate în același ciclu indus care culminează cu procedurile de reproducere asistată.

ClomifenUL Citrat (C.C.)

Indicații și mecanisme de acțiune

CC a fost sintetizat în 1956, fiind utilizat din anul 1960; este un agent nesteroidian activ oral, vag înrudit cu dimetil-stilbestrolul. Similitudinea structurii CC cu o substanță estrogenică este cheia mecanismului său de acțiune.

CC exercită un foarte slab efect biologic estrogenic. Asemănarea structurală cu estrogenii este suficientă pentru captarea și legarea de receptorii estradiolului, însă CC ocupă receptorii nucleari pentru o lungă perioadă de timp (săptămâni) și modifică activitatea hipotalamică, afectând concentrația receptorilor estrogenici intracelulari.

Prin expunerea la CC, axul hipotalamo-hipofizar nu mai înregistrează nivelul de estrogeni din circulație; feed-back-ul negativ este diminuat și mecanismul neuroendocrin pentru secreția de GnRH este în consecință activat. Când CC este administrat la femei sănătoase, frecvența pulsațiilor FSH și LH crește sugerând, o mărire a frecvenței pulsațiilor GnRH.

La pacientele cu anovulație, dar cu estrogeni normali, administrarea CC conduce la creșterea nivelurilor LH și FSH și recrutarea foliculară. Multe paciente dezvoltă un vârf mediodiclic al gonadotropilor, secreție de progesteron și o funcție normală a corpului luteal. Recrutarea multifoliculară este foarte frecventă.

Efectele periferice ale CC sunt de tip dual:

✗ în absența estrogenilor, CC este un agonist estrogenic, stimulând direct, prin creșterea FSH, apariția receptorilor LH în celulele tecale;

✗ în schimb, la nivelul uterului, cervixului și vaginului, CC acționează primar ca antiestrogeni: cornificarea vaginală este atenuată și efectul estrogenilor asupra mucusului cervical și endometriului este antagonizat, aceste acțiuni putând afecta potențial implantarea, transportul spermatozoizilor și dezvoltarea embrionară precoce.

Selecția pacientelor pentru tratamentul cu CC

Indicația principală a terapiei cu CC este reprezentată de anovulație și cazurile cu ovulații ocazionale. Trebuie excluse afecțiunile hipofizare, adrenale și tiroidiene care necesită un tratament înainte de inițierea terapiei cu CC.

Tabelul 1

| Preparate | Denumiri comerciale |
|----------------------------------|--|
| Gonadotropine umane de menopauză | Pergonal, Humegon |
| FSH urinar modificat | Menogon, Repronex, Orgafol |
| FSH urinar ultra-purificat | Metrodin, Normegon, Fertinex sau Metrodin Hp |
| FSH recombinant | Puregon, Gonal-F, Follistim |
| Gonadotropină corionică umană | Pregnyl, Profasi, A.P.L. |
| HCG recombinant | Ovidrel |
| LH recombinant | Luveris |

Prezintă răspuns la CC și femeile cu anovulație care au producție normală de gonadotropi și estrogeni, dar fără menstr, prin fază luteală inadecvată.

Pe lângă anovulație, tratamentul cu CC este indicat pentru a crește coordonarea și frecvența ovulațiilor la pacientele care ovulează numai ocazional.

CC mai este utilizat în tratamentul infertilității inexplicabile (de exemplu, femei care au infertilitate prelungită peste 3 ani), dar care ovulează spontan și repetat și nu au alte anomalii.

Mod de administrare

CC se administrează oral, începând din ziua a 3-a până la a 7-a timp de 5 zile. Terapia se inițiază cu 50 mg pe zi. Dacă ovulația nu apare sau dacă faza luteală este inadecvată, se crește doza la 100 mg/zi pentru 5 zile în ciclul următor. Doza poate fi crescută astfel până la 200-250 mg/zi^(22, 26). Începerea tratamentului cu doze mai mari de 50 mg nu prezintă avantaje deoarece rata de sarcină a fost identică atunci când s-a început tratamentul cu 50 sau 100 mg/zi. În general, se utilizează CC timp de maximum 6 cicluri consecutive - eșecul obținerii unei sarcini în acest interval de timp este indicație pentru utilizarea unor alte protocoale de stimulare sau pentru identificarea unor posibile cauze ginecologice ale infertilității.

Administrarea a 10.000 U.I. de hCG la o săptămână după CC poate îmbunătăți rata ovulației; hCG este rezervat pacientelor cu foliculogeneză adecvată, dar care nu dezvoltă vârf mediociclic de LH⁽¹⁾. O a doua injecție de hCG (5.000 U.I.) la o săptămână mai târziu poate stimula corpul luteal și

susține faza luteală.

Monitorizarea ultrasonografică a diametrului folicular se utilizează pentru coordonarea administrării hCG (când foliculul dominant are un diametru mediu de 18-20 mm).

Rezultatele tratamentului

La pacientele corect selectate, ne așteptăm la ovulație în 80% dintre cazuri și aproximativ 40% rămân însărcinate^(22, 26).

Procesul de sarcini pe ciclul stimulat este de aproximativ 20-25%. Procentul de sarcini multiple este aproximativ 10%, majoritatea gemelare⁽²⁷⁾.

Rata de avort nu este crescută^(14, 50). Mai important, incidența malformațiilor nu este crescută, iar mortalitatea perinatală nu diferă față de normal^(45, 50).

Efecte secundare

Nu sunt legate de doza administrată, apărând mai frecvent la 50 mg/zi. Cele mai comune sunt: flush (10%), distensie abdominală, durere sau sensibilitate (5,5%), disconfort la nivelul sânilor (2%), greață și vărsături (2,2%), simptome vizuale (1,5%), cefalee (1,3%), friabilitate sau căderea părului (0,3%). La aceste paciente doza va fi scăzută la 25 mg/zi⁽⁴⁶⁾.

Există controverse în ceea ce privește efectul CC asupra calității mucusului cervical. Unele studii au raportat prezența unui mucus alterat în 50% din cazurile tratate cu CC, în timp ce altele au găsit mucus anormal în 15% din cazuri⁽²⁶⁾. Asocierea de preparate estrogenice între zilele 8 și 15 ar contribui la contracararea acestui efect.

S-a sugerat de asemenea apariția atrofiei endometrului, alt efect antiestrogenic al CC, dar studii efectuate nu au demonstrat modificarea numărului sau afinității receptorilor estrogenici sau progesteronici⁽²⁸⁾.

Dezavantajele administrării CC

1. Deoarece CC prezintă o tendință de ocupare prelungită a receptorilor nucleari, în contrast cu estrogenii nativi care „părăsesc” celulele în 24 de ore, poate apărea o acumulare nucleară progresivă cu posibile efecte blastocitotoxice sau teratogene⁽²⁴⁾;

2. Mecanismul său de acțiune este neclar, fiind o mixtură de efecte hipotalamice, hipofizare și ovariene;

3. Discrepanța între rata înaltă a ovulației și cea relativ scăzută de sarcini după tratamentul cu CC se datorează mai multor factori:

✗ efect antiestrogenic la nivel endometrial;

✗ efect antiestrogenic asupra mucusului cervical;

✗ scăderea fluxului sangvin uterin;

✗ afectarea sintezei proteinei placentare⁽¹⁴⁾;

✗ pierderi de sarcină subclinică;

✗ afectarea transportului tubar;

✗ efect nociv asupra ovocitului⁽³⁹⁾.

Complicațiile sunt rare și de obicei minore: hiperstimularea ovariană cu tot cortegiul simptomatic apare cu o frecvență redusă, simpla mărire a ovarelor apărând în 10-15% dintre cazuri; sarcina multiplă nu este o complicație propriu-zisă, ci doar eventual un efect nedorit - cea mai frecventă fiind sarcina gemelară (5-8% cazuri).

Eșecul terapiei cu CC

Pacientele care nu răspund la tratament sunt cele cu hiperandrogenism și obezitate (și probabil rezistența la insulină)⁽³¹⁾. Acest eșec se poate explica prin: efectele excesului de LH în faza foliculară, efectele disfuncționale ale unui vârf inoportun de LH, concentrații locale excesive de androgeni și hiperinsulinemie.

Aceste mecanisme pot provoca foliculogeneză inefficientă, atrezie crescută, ovocite de calitate proastă și funcție deficitară a corpului luteal⁽³⁵⁾.

Gonadotropinele umane

De-a lungul timpului s-au dezvoltat mai multe tipuri de preparate care au la bază gonadotropine umane, fie obținute din preparate biologice umane (produsele purificate din urina femeilor însărcinate sau aflate la menopauză), fie - generațiile mai noi - obținute prin tehnici de recombinare.

Aceste tipuri de preparate - în ordinea cronologică a sintetizării și utilizării lor - sunt reprezentate în tabelul 1.

Gonadotropinele umane de menopauză reprezintă un preparat purificat de gonadotropine extrase din urina femeilor în post-menopauză. Numele generic este menotropine. Acest tip de preparate a cedat treptat locul preparatelor sintetizate prin procedee de recombinare genică, fiind din ce în ce mai puțin utilizate. Preparatul comercial este disponibil fie cu 75 unități de FSH și 75 unități LH pe fiolă, fie în fiole cu concentrații duble de 150 unități.

FSH recombinant este omogen și fără contaminare proteică (caracteristică extractelor urinare), ceea ce permite administrarea s.c.

Indicații

Gonadotropinele reprezintă prima alegere în inducția ovulației la paciente cu anomalii hipotalamo-hipofizare. În plus, gonadotropinele se utilizează la pacientele cu anovulație și cele cu fază luteală anormală, care nu ovulează ca răspuns la CC sau care prezintă rezistență la acesta ori mucus cervical inadecvat, precum și în cazul cuplurilor cu infertilitate inexplicabilă.

Mod de administrare

HMG acționează prin stimularea directă a foliculilor ovarieni. FSH stimulează recrutarea și dezvoltarea foliculilor primari. LH este necesar atât pentru dezvoltarea foliculului preovulator, cât și pentru funcția normală a corpului luteal. Administrarea hCG sau a LHr este necesară pentru ruptura foliculară și maturarea ovocitului. Se utilizează doze cuprinse între 5.000 U.I. și 10.000 U.I. O a 2-a doză de 5.000 U.I. de hCG/LHr se recomandă după 7 zile pentru susținerea funcției luteale la pacientele cu deficit de gonadotropi⁽⁴⁶⁾.

HMG sau FSHr se administrează prin injecție i.m. a 75-100 U.I. zilnic. După 3-5 zile de tratament, răspunsul ovarian este evaluat prin determinarea nivelului estradiolului seric și ultrasonografie ovariană. Nivelul estradiolului, marker biochimic al răspunsului ovarian la FSH, se dublează la 2-3 zile ca răspuns la HMG. Dacă această creștere normală apare, se menține aceeași doză și monitorizarea se repetă la fiecare 1-3 zile. În absența unei creșteri adecvate a nivelurilor de estradiol, doza de HMG/FSHr va fi crescută cu 50-100% și nivelul de estradiol va fi determinat la fiecare 3-5 zile, până ce apare răspunsul normal⁽⁵¹⁾.

Când unul sau mai mulți foliculi ating diametrul mediu de 16 mm sau mai mult (evaluare ultrasonografică) și nivelul de estradiol este într-un interval preovulator de 500-1.500 pg/ml (200-250 pg/ml/folicul), se administrează o injecție i.m. de hCG (5.000-10.000 U.I.). Ovulația apare normal după 36-40 de ore de la administrarea hCG. O singură injecție preovulatorie de 10.000 U.I. hCG asigură în mod normal un suport adecvat pentru corpul luteal în timpul fazei luteale⁽²³⁾.

Pentru obținerea creșterii și maturării foliculare se utilizează metoda „dozei variabile”. Stimularea foliculilor este atinsă după 7-14 zile de administrare a gonadotropilor, începând cu o fiolă pe zi. În funcție de nivelul estradiolului circulant și de evaluarea numărului și mărimii foliculilor prin ultrasonografie endovaginală după 7 zile de tratament, se decide continuarea sau creșterea dozei (metoda „în trepte”). După a 7-a zi, pacienta va fi urmărită zilnic sau la 2

zile. O altă manieră, metoda „scăderii”, debutează cu doze mai mari (2-3 fiole) și reduce doza la 1 fiolă după răspunsul inițial, astfel aproximând schimbările FSH în ciclul ovulator normal⁽⁴⁶⁾. Sarcina se obține de obicei după administrarea gonadotropilor timp de 7-12 zile. Cele mai bune rezultate sunt obținute când tratamentul a fost aplicat timp de 7-12 zile; mai puțin de 10 zile rata de avorturi spontane este crescută.

Monitorizarea estrogenică

Măsurarea estradiolului este necesară pentru alegerea corectă a momentului administrării dozei de HCG cu scopul prevenirii hiperstimulării.

Când gonadotropii sunt administrați între orele 5 și 8 p.m. și proba de sânge pentru estradiol se recoltează dimineața, o „fereastră” de estradiol între 1.000 și 1.500 pg/ml este optimă. Riscul de hiperstimulare este semnificativ de la 1.500-2.000 pg/ml și, ca regulă generală, peste 2.000 pg/ml, HCG trebuie evitat.

Monitorizarea ultrasonografică

Evaluarea ultrasonografică a creșterii și dezvoltării foliculare indică gradul maturizării și capacității foliculare. În timpul ciclului normal, foliculul dominant devine vizibil din ziua 8-10. În timpul celor 5 zile ce preced expulzia ovocitului, foliculul dominant exprimă un model de creștere liniară de 2-3 mm pe zi, urmat de o creștere rapidă exponențială în timpul ultimelor 24 de ore anterior ovulației.

Măsurarea grosimii endometrialului

Studii ultrasonografice în cicluri în care s-a realizat FIV au demonstrat că succesul implantării este corelat cu grosimea endometrialului în ziua administrării hCG. Șansa de sarcină este mai mare, indiferent de protocolul de stimulare utilizat, atunci când grosimea endometrialului este de minimum 9-10 mm⁽⁴³⁾.

Rezultatele tratamentului

Prima sarcină cu gonadotropi a fost obținută în 1958. Procentul de ovulație

variază între 73% și 97%, în timp ce procentul de sarcini este cuprins între 23% și 82%. Rezultate nesatisfăcătoare sunt obținute de obicei la paciente care nu au ovulat ca răspuns la clomifen citrat și la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice (SOP), fiind asociat cu efectele specifice ale hiperandrogenismului sau cu răspunsul variabil pe care pacientele cu SOP îl prezintă la gonadotropi exogeni.

Sarcina multiplă apare în 10-35% din cazuri și pot fi decelate prin ultrasonografie.

Rata de avort de 20-30% pare să fie raportată de toate studiile⁽⁴⁵⁾ și este mai mare decât în cazul concepției spontane.

Efectele tardive ale tratamentului de inducție a ovulației, și anume anumite forme de cancer genital, au fost studiate pe un număr de 72.000 femei în 680.000 ani-femeie. Concluzia studiului a fost că nu a crescut riscul de cancer în cazul tratamentului cu hMG. Însă, perioada scurtă de urmărire nu a permis ca pacientele respective să ajungă la vârsta incidenței maxime a acestor forme de cancer⁽³⁴⁾.

Răspunsul ovarian „slab” la stimularea cu gonadotropi apare la 9-26% din ciclurile de tratament și nu este depășit prin doze crescute de gonadotropi. Vârsta avansată, antecedentele chirurgicale ovariene, aderențele pelvine, BMI crescut au fost asociate cu acest răspuns slab la tratament, care uneori apare și la femei tinere.

Inducția ovulației cu FSH și LH recombinant

Deoarece noile preparate de FSH sunt lipsite de activitate LH, înlocuirea hMG la paciente cu down-reglare hipofizară a prezentat la început unele dificultăți conceptuale.

Tratamentul asociat cu LH exogen se impune la pacientele cu hipogonadism hipogonadotrop pentru susținerea producției de estradiol și a maturării ovocitare.

În cazul pacientelor cu SOP însă, LH stimulează indirect reluarea meiozei în ovocite și susține steroidogeneza, dar inhibă creșterea în celulele granuloase mature. Aceste observații

au condus la dezvoltarea ipotezei „limitei” LH⁽²⁹⁾, care sugerează că, deși foliculii ovarieni necesită un prag de stimulare cu LH pentru dezvoltarea preovulatorie, există de asemenea un nivel „limită” al LH peste care evoluția este anormală.

Nivelurile crescute de LH pot stimula suprafiziologic producția de androgeni din celulele tecale, acestea putând determina moartea celulelor granuloase și a ovocitului.

Un număr de studii arată că mai puțin de 1% din toți receptorii LH trebuie ocupați pentru o steroidogeneză maximă⁽³³⁾. În plus, s-a arătat că niveluri reduse ale LH sunt adecvate dezvoltării foliculare. Alte studii sugerează că niveluri de LH între 1 și 10 U/l sunt adecvate pentru o stimulare tecală maximală⁽⁷⁾.

Pentru a investiga efectele foliculare ale inducției cu FSH recombinant (FSHr) la femei cu sindrom al ovarelor polichistice (SOP), a fost comparat conținutul steroidic al foliculilor maturi obținuți prin utilizarea unui agonist al eliberării LH plus FSHr sau gonadotropină umană de menopauză (HMG) în cadrul programului FIV. Prin utilizarea FSHr, s-a obținut o concentrație mai mare de progesteron folicular, deci o fecundabilitate superioară. Un alt studiu comparativ demonstrează un procent mai mare de dezvoltare a unui singur folicul în grupul tratat cu FSHr și o rată de sarcină superioară grupului tratat cu FSH urinar⁽⁵³⁾.

La pacientele cu SOP, administrarea FSHr în doze mici este acceptată ca modalitate sigură de tratament cu risc redus de sindrom de hiperstimulare sau sarcină multiplă.

HCG recombinant administrat s.c. este bine tolerat și are eficiență în inducția ovulației la femei cu anovulație sau oligovovulație după stimularea cu FSHr.

Siguranța și eficacitatea hCG pentru inducția și maturarea finală foliculară și luteinizare au fost demonstrate în 2 studii mari, multicentrice, asupra unor paciente infertile, normoovulatorii care au fost supuse unei tehnici de reproducere asistată.

Există diferențe importante între hCG și LH în privința afinității de receptor și a timpului de înjumătățire; vârful de

hCG este prelungit (>96 h) comparativ cu vârful LH din ciclul normal (49±9 h)⁽⁴⁴⁾. S-a sugerat că această perioadă de stimulare prelungită ar fi implicată în apariția sindromului de hiperstimulare ovariană.

Hormonul de eliberare a gonadotropilor (GnRH) și Analgii de GnRH

GnRH a fost izolat și sintetizat simultan de Andrew Schelly și Roger Guillemin în 1971. Ulterior, modificarea chimică a moleculei native de GnRH a creat analogi cu acțiune agonistă sau antagonistă.

GnRH administrat constant în maniera pulsatilă printr-o minipompă portabilă programabilă determină inducția ovulației la femei cu amenoree hipotalamică, la care GnRH endogen este absent sau disfuncțional. La femei cu anovulație prin ovare polichistice, rata de succes este mai redusă și din cauza riscului crescut de hiperstimulare și sarcină multiplă, dozele necesare sunt mai reduse (2,5 μg/bolus)⁽¹⁸⁾.

GnRH poate fi administrat și pe cale venoasă sau subcutanată. Eșecul administrării s.c. este asociat cu sindromul ovarului polichistic, cu niveluri înalte de LH, anovulație și exces de androgeni.

Frecvența pulsațiilor de administrare se fixează la 60-90 de minute. Doza pentru administrarea s.c. este de 20 μg per bolus, iar pentru administrarea i.v., de 5 μg per bolus. Obișnuit, ovulația apare la 14 zile de tratament, dar variază între 10 și 22 de zile.

Efectele secundare GnRH sunt minime, legate de funcționarea pompei și reacții locale. Hiperstimularea și sarcina multiplă au fost raportate, dar sunt rare și asociate cu dozele mai mari⁽⁴⁶⁾.

Rata sarcinii la femeile cu anovulație este de 20-30% per ciclu de tratament comparabilă cu rata de sarcină a cuplurilor normale^(8,18). Rata cumulativă de sarcină este de 80% după 6 cicluri de tratament și de 93% după 12 cicluri. Rata avorturilor este de 20%. Incidența sarcinii multiple este redusă (4-5%). Rata cumulativă de sarcină la femei cu SOP este de 30-40%. Dacă se utilizează această metodă în cazuri de SOP, se

recomandă desensibilizarea și down-reglarea hipofizară cu un agonist de GnRH anterior tratamentului. Această asociere a dus la o rată cumulativă a sarcinii de 60%⁽²⁰⁾.

Analogi ai GnRH

Agoniști ai GnRH

GnRH are un timp de înjumătățire scurt datorită clivării rapide între AA 5-6, 6-7 și 9-10. Analogii GnRH au fost produși prin alterarea AA în aceste poziții. Substituția AA în poziția 6 sau/și înlocuirea glicin-amidei C-terminale (inhibându-i degradarea) produce agoniști. Agoniștii GnRH se administrează i.m., s.c. sau intranazal. După o acțiune inițială de tip agonist, down-reglarea și desensibilizarea hipofizară determină un status hipogonadic hipogonadotrop.

Când se administrează un agonist de GnRH potent, răspunsul apare în 2 faze. Faza inițială este scurtă și stimulatorie cu eliberare de gonadotropi și stimulare ovariană. Obişnuit, durează 3-10 zile și este cunoscută ca efect „flacără”.

Urmează faza de down-reglare care apare când hipofiza nu mai răspunde la GnRH, reprezentând cea mai importantă aplicație clinică a agoniștilor GnRH. Utilizarea agoniștilor de GnRH în programele de reproducție asistată are ca scop prevenirea vârfului preovulator de LH endogen, evitând astfel luteinizarea foliculară prematură și ovulația⁽⁴⁸⁾. Regimurile de tratament pot fi grupate în 4 categorii majore:

1). Regimuri lungi

Debutul administrării agonistului de GnRH în faza luteală, cu o săptămână înaintea menstriei, determină o desensibilizare hipofizară rapidă și eficacitate terapeutică bună. Vârful spontan mediociclic de LH este abolit.

2). Regimuri scurte

Niveluri înalte de gonadotropi endogeni rezultă prin administrarea agonistului de GnRH în faza foliculară; aceasta reduce necesarul de gonadotropi exogeni și scade costul tratamentului. Dar, comparativ cu regimul lung, se obține un număr mai mic de foliculi, un număr și o viabilitate mai redusă a embrionilor și o rată de sarcină mai scăzută⁽⁴⁹⁾.

3). Regimuri ultracurte și de pregătire

O administrare mai scurtă a ago-

nistului GnRH poate abolii vârful medio-ciclic de LH. În regimurile ultracurte, administrarea agonistului GnRH începe în faza foliculară precoce și continuă până la 3 zile, în timp ce în regimurile de pregătire, administrarea începe în faza medio-luteală a ciclului precedent și se încheie o dată cu începerea administrării gonadotropilor⁽⁴¹⁾.

Efecte secundare

Cel mai frecvent efect advers întâlnit în tratamentul cu agoniști de GnRH este valul de căldură. Apare după 3-5 săptămâni de la inițierea terapiei, afectând 80-100% dintre pacienți și adesea scade ca frecvență și intensitate când tratamentul progresează. Amenoreea apare la 2/3 din femei după o singură sângerare, care apare în 2-3 săptămâni după inițierea terapiei. Alte efecte adverse citate sunt: cefaleea, depresia (în până la 20% cazuri), insomnie, uscăciune vaginală, scăderea libidoului⁽¹²⁾.

Antagoniști ai GnRH

Antagoniștii GnRH induc supresia imediată și profundă a secreției hipofizare de gonadotropi determinând un status hipogonadic hipogonadotrop. Lipsește stimularea inițială a secreției de gonadotropi caracteristică agoniștilor de GnRH; antagoniștii GnRH inhibă în mod direct, prin antagonism de receptor, eliberarea LH/FSH din celulele gonadotrope. Aceasta produce încetarea aproape imediată a steroidogenezei gonadale. Efectul este rezultatul unei afinități înalte de receptor și unei durate prelungite de acțiune a acestor agenți⁽¹²⁾.

Se vorbește și despre efectele periferice ale antagoniștilor de GnRH: se pare că scad activitatea aromatazei cu reducerea steroidogenezei ovariene și a concentrațiilor de estradiol, ceea ce asigură o maturare ovocitară foarte bună și o rată superioară de fertilizare. Celulele granuloase supuse hiperstimulării ovariene controlate în prezența antagoniștilor produc, in vitro, cantități mai mari de estrogeni și progesteron comparativ cu pacientele tratate cu agoniști⁽¹⁰⁾.

Administrarea antagoniștilor de GnRH perioovulator amână vârful de LH sau, în cazul mai multor administrări,

determină degenerarea foliculului dominant. Co-administrarea GnRH pulsatil cu antagonistul său declanșează vârful de LH.

În ciclurile spontane, o singură administrare a 3 mg Cetorelix s.c. în timpul fazei foliculare tardive întârzie vârful de LH cu 6-17 zile.

S-a demonstrat că hiperstimularea ovariană controlată s-a obținut cu doze de HMG cu 40% mai mici în cazul asocierii a 3 mg Cetorelix în ziua a 8-a, față de ciclurile tratate cu agonist de GnRH. Ulterior, ovulația poate fi declanșată cu o singură administrare de hCG sau agonist de GnRH.

Inhibitorii de aromatază (IA)

Generalități

Aromataza este o enzimă microzomială (citocrom P450) care catalizează transformarea androgenilor în estrogeni, respectiv a androstendionului în estronă și a testosteronului în estradiol. Enzima este prezentă în numeroase țesuturi: ovar, creier, țesut adipos și muscular, țesut mamar, neoplasme.

Inhibitorii de aromatază au fost intens studiați și dezvoltati în ultimii 30 de ani, interes deosebit prezentând pentru tratamentul tumorilor estrogen-dependente. În prezent, se utilizează inhibitori de aromatază de generația a treia, celelalte două clase de inhibitori fiindu-le asociate cu o serie de reacții adverse nedorite.

Inhibitorii de aromatază de generația a treia cuprind două preparate nonsteroidiene (letrozol și anastrozol) și un preparat steroidian (exemestan); în timp ce anastrozolul și letrozolul sunt inhibitori reversibili ai acțiunii aromatazei prin mecanism competitor cu substratul enzimei, exemestanul inactivează ireversibil enzima.

Mecanisme de acțiune

Utilizarea inhibitorilor de aromatază pentru inducerea ovulației are la bază un concept fiziopatologic asemănător cu cel al utilizării clomifenului; dacă în cazul acestuia din urmă nu se mai poate realiza feedback-ul negativ al estrogenilor asupra axului hipotalamo-hipofizar prin blocarea receptorilor centrali, în cazul inhibitorilor de aromatază, scăderea

sintezei estrogenilor în periferie, dar și la nivel central va scădea posibilitatea inhibării eliberării de GnRH sau de gonadotropi. Va rezulta în consecință creșterea eliberării de gonadotropi cu stimularea dezvoltării foliculare.

Lipsa estrogenilor la nivel central va determina de asemenea creșterea sintezei activinelor, a căror producție la nivelul hipofizei va determina stimularea sintezei de FSH.

Se vorbește și despre existența unor mecanisme periferice de acțiune ale IA:

✕ se pare că IA cresc sensibilitatea foliculului ovarian la acțiunea FSH, probabil prin acumularea temporară intrafoliculară a androgenilor care nu mai sunt aromatizați la estrogeni (Garcia-Velasco et al., 21); androgenii determină creșterea sintezei la nivel folicular a IGF1, care acționează sinergic cu FSH pentru dezvoltarea foliculară;

✕ este posibil ca scăderea temporară a nivelurilor de estrogeni în circulație și în organele-țintă să determine la nivelul endometrului creșterea compensatorie a expresiei receptorilor estrogenici, determinând proliferarea endometrială rapidă atunci când nivelurile serice de estrogeni revin la normal.

Beneficiile utilizării IA comparativ cu CC

Inhibitorii de aromatază de generația a III-a prezintă o serie de avantaje teoretice comparativ cu clomifen-citratul:

✕ au un timp de înjumătățire mai redus, ceea ce le permite eliminarea rapidă din organism și deci lipsa efectelor nedorite asupra eventualului produs de concepție;

✕ spre deosebire de CC, nu interferează cu receptorii de estrogeni de la nivel central, ceea ce permite desfășurarea mecanismelor fiziologice de feed-back;

✕ pe măsură ce foliculii recrutați se dezvoltă, cresc și nivelurile de estrogeni și se poate realiza feed-back-ul negativ asupra FSH, ceea ce va permite atrezia celorlalți foliculi cu maturarea unui singur folicul dominant; va rezulta deci adeseori monoovulație, lucru de dorit mai ales în cazul pacientelor cu SOPC;

✕ femeile cu SOPC par a avea și alte beneficii din utilizarea IA; excesul de androgeni ovarieni ce pot fi transformați prin aromatizare la nivelul sistemului nervos central în estrogeni determină scăderea relativă a secreției de FSH; utilizarea IA va reduce această producție estrogenică, care va permite o secreție de FSH corespunzătoare pentru selecția și maturarea foliculară. Pe de altă parte, administrarea IA nu va influența în mod negativ producerea de inhibină la nivelul foliculilor aflați în dezvoltare - inhibina va reuși să reducă secreția hipofizară de FSH, astfel încât să se reducă chiar și în cazul pacientelor cu SOPC riscul de hiperstimulare ovariană.

✕ Beneficiile IA comparativ cu CC se manifestă și la nivelul endometrului, unde clomifen citratul are efecte antagonice estrogenilor, determinând uneori proliferarea endometrială inadecvată, spre deosebire de IA, care par a favoriza prin creșterea expresiei receptorilor pentru estrogeni îngroșarea corespunzătoare a endometrului.

Indicațiile utilizării IA în inducția ovulației

Inhibitorii de aromatază pot fi utilizați în inducția ovulației fie singuri, fie în asociere cu gonadotropii.

Utilizați singuri au marele avantaj al monoovulației, ceea ce este de preferat în cazul pacientelor cu SOPC.

În asociere cu FSH injectabil pot crește numărul de foliculi preovulatori și răspunsul la protocolul de stimulare prin creșterea sensibilității foliculilor ovarieni la acțiunea FSH.

Studii clinice privind utilizarea IA în inducția ovulației

Inducția ovulației după insuccesul la clomifen citrat.

Într-un studiu realizat de Mitwally și Casper (36) care au administrat letrozol câte 2,5 mg/zi între zilele 3-7 ale ciclului menstrual la 12 femei cu SOPC ce nu răspunseseră la administrarea de clomifen citrat s-au obținut ovulații în proporție de 75% și sarcini în proporție de 25%.

Un alt studiu prospectiv comparativ

între CC și IA a fost condus de Sammour și colab.⁽⁴²⁾ pe un grup de 50 de paciente cu infertilitate idiopatică.

Pacientele din grupul tratat cu CC au dezvoltat mai mulți foliculi preovulatori, dar au avut grosimea și vascularizația endometrială semnificativ mai reduse comparativ cu pacientele tratate cu letrozol; rata de obținere a sarcinilor a fost mai crescută în grupul cu letrozol, dar fără semnificație statistică (16,7% versus 5,6%).

Într-un alt studiu din 2007, Wu și colab.⁽⁵²⁾ au comparat eficiența anastrozolului și a CC în inducerea ovulației; pacientele care au primit anastrozol au avut mai puțini foliculi ovulatori comparativ cu cele tratate cu CC, dar o grosime endometrială mai mare; în plus valorile LH au fost semnificativ mai mari, dar valorile E2 au fost mai reduse în grupul tratat cu IA.

Un studiu realizat de Al-Fadhli și colab.⁽⁵²⁾ a sugerat că utilizarea unei doze de 5 mg/zi letrozol administrat timp de 5 zile se asociază cu dezvoltarea unui număr mai mare de foliculi și cu o rată semnificativ mai mare de apariție a sarcinii comparativ cu doza de 2,5 mg/zi administrată de asemenea timp de 5 zile.

IA și tratamentul cu gonadotropi

Cotratamentul letrozol-FSHr permite reducerea dozelor de FSHr, ceea ce este convenabil din punct de vedere al costurilor⁽⁶⁾; în plus, siguranța administrării de letrozol a fost recent demonstrată într-un studiu multicentric⁽⁴⁸⁾, care nu a demonstrat diferența semnificative statistic între rata malformațiilor majore sau minore în cazul tratamentului cu CC versus letrozol.

Alte produse medicamentoase utilizate în tratamentul infertilității

O serie de alte preparate medicamentoase poate fi utilizată ca tratament adjuvant în infertilitate, în funcție de etiologia acesteia. În acest sens se vorbește de rolul metforminului și al tiazolidindionelor în favorizarea ovulației la pacientele cu SOP, mecanismul propus fiind cel de scădere a rezistenței la insulină și prin aceasta al hiperandrogenismului, cu ameliorarea profilului hormonal

paracrin și autocrin în sens favorabil producerii ovulației.

Agoniștii dopaminergici (bromocriptina și cabergolina) sunt utilizați nu doar în tratamentul infertilității din hiperprolactinemia tumorală sau netumorală, dar se vehiculează ideea că în unele cazuri de infertilitate idiopatică se produce o creștere temporară a valorilor prolactinei la momentul ovulației, care ar compromite fertilitatea; acest vârf secretor poate fi contrabalansat de administrarea de agoniști dopaminergici.

Corticosteroizii cu putere mare de inhibiție a secreției de ACTH (de tipul dexametazonei) sunt preferați pentru reglarea menstruației și reinstalarea fertilității la pacientele cu sindrom adrenogenital congenital.

Concluzii

✗ Paleta medicației utilizate pentru inducerea ovulației în vederea procedurilor de reproducere umană asistată este în consecință deosebit de largă, atât în ceea ce privește preparatele utilizate, cât și dozele și

schemele de administrare.

✗ Se fac eforturi pentru identificarea schemelor optime pentru obținerea unui procent crescut de sarcini per ciclu de stimulare fără creșterea concomitentă a riscului de malformații fetale sau de hiperstimulare ovariană.

✗ Acestea vor fi reluate pe larg - alături de rezultatele personale obținute prin utilizarea celor mai cunoscute clase de inductori de ovulație - în numerele următoare ale revistei.

Bibliografie

1. Agarwal SK, Buyalos RP (1995) – Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. – *Hum Reprod*, 10:328;
2. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril*. 2006 Jan;85(1):161-4.
3. Balasch J, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Casamitjana R, Manau D, Carmona F, Creus M and Vanrell JA (2003) Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 7, 35–42.
4. Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, Fabregues F and Vanrell JA (2001) Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 16, 1636–1643
5. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF (2006) Cost effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 21:2838–2844
6. Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper RF. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):825-33.
7. Bergh C, Howles CM, Borg K, et al (1997) – Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. – *Hum Reprod*, 12:2133-2139
8. Carr JS, Reid RL (1990) – Ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone (GnRH). – *Seminars Reprod Endocrinol*, 8:174;
9. Cédric-Durnerin I., Grange-Dujardin D., Laffy A., Parneix I., Massin N., Galey J., Théron L, Wolf J.P., Conord C., Clément P., Jayot S., Hugues J.N. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction* 2004 19(9):1979-1984;
10. Cela V, Artini PG, Cattani R, Matteucci C, Vite A, Valentino V, Taponco F, Genazzani AR (2000) - GnRH analogs and granulosa cells function. In *Gynecol. Endocr.*, vol.15, suppl.5, pag. 50;
11. Coppola F, Poti ER, Barusi L, Ferrari B, Salvarani MC and Vadora E (2003) Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology. *Fertil Steril* 79, 459–460
12. Cowan DB, Seifer DB (1997) – Clinical reproductive medicine. - 61-68, 231-238;
13. Demirel LC, Weiss JM, Polack S et al (2000) – Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix on cyclic adenosine monophosphate accumulation of human granulosa—lutein cells. – *Fertil Steril*, 74:1001-1007;
14. Dickey RP, Taylor SN, Curole DAN, Rye PH, Pyrzak R (1996) – Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. – *Hum Reprod*, 11:2623;
15. Dor J, Bider D, Shulman A, et al (2000) – Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on human ovarian steroid secretion in vivo and in vitro - results of a prospective, randomized in vitro fertilization study. – *Hum Reprod*, 15:125-1230;
16. Esposito MA, Barnhart KT, Coutifaris C and Patrizio P (2001) Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 75, 519–524
17. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T and Parmegiani L (2003) Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 80, 390–397.
18. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, Sambataro M, Falbo A (1994) – Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone; prognostic factors and clinical results in 600 cycles. – *J Clin Endocrinol Metab*, 79:1215
19. Filicori M, Flamingi C (1995) – Treatment with GnRH analogs. Controversies and perspectives - pag. 3 – 30
20. Filicori M, Flamingi C, Campaniello E, Meriggiola MC, Michelacci L, Valdiserri A, Ferrari P (1990) – Polycystic ovary syndrome: abnormalities and management with pulsatile gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. – *Am J Obstet Gynecol*, 163:17737;
21. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, Pellicer A (2005) The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low

Bibliografie

- responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 84:82-87
22. Gorlistky GA, Kase NG, Speroff L (1978) – Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate – *Obstet Gynecol*, 51:265;
 23. Grazi RV, Taney FH, Gagliardi LL, et al (1991) – The luteal phase during gonadotropin therapy: effect of two human chorionic gonadotropin regimens. – *Fertil Steril*, 55:1088;
 24. Greenland S and Ackermann DL (1995) – Clomiphene citrate and neural tube defects: a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. – *Fertil Steril*, 64:936-941;
 25. Griesinger G., Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, Schroeder A., Schroer A., von Otte S., Hornung D., Diedrich K., Felberbaum R. - Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Human Reproduction* 2005 20(5):1200-1206
 26. Gysler M, March LM, Mishell DR, et al (1982) – A decades experience with an individualized clomiphene treatment regimen, including its effect on the postcoital test. – *Fertil Steril*, 37:161;
 27. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM (1983) – Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction in ovulation. – *Obstet Gynecol*, 62:196;
 28. Hecht BR, Khan-Dawood FS, Dawood MY (1989) – Peri-implantation phase endometrial estrogen and progesterone receptors: effects of ovulation induction with clomiphene citrate. – *Am J Gynecol*, 161:1688
 29. Hillier SG (1993) – Ovarian stimulation with recombinant gonadotrophin: LH as an adjunct to FSH. In: Jacobs, HS (ed). *The New Frontier in Ovulation Induction*. The Parthenon Publishing Group Ltd, Carnforth, pp. 39-47;
 30. Homburg R (1996) – Polycystic ovary syndrome-from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. – *Hum Reprod*, 11:29-39
 31. Imani B, Eijkemans MJC, de velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM (1998) – Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. – *J Clin Endocrinol Metab*, 83:2361;
 32. Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR (1995) – Infertility – evaluation and treatment. – pag 57-62, 76-80, 127-140, 145-152;
 33. Loumaye E, Engrand P, Howles CM and O'Dea L (1997) Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 67, 889-899
 34. Lunenfeld B (2001) – Infertility therapy – What are the cancer risks? – *Gynecol Endocrinol*, Vol.15, suppl.5, pag. 21;
 35. Lunenfeld B, Pariente C, Dor J, Menashe Y, Seppala M, Mortman H, Insler V (1991) – Modern aspects of ovulation induction. – *Ann N Y Acad Sci*, 626:207
 36. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig*. 2004 Sep;11(6):406-15
 37. Mitwally MFM, Casper RF 2000 Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Technol* 10:244-247
 38. Mitwally MFM, Casper RF 2000 Use of an AI for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 75:305-309
 39. Out HJ (2001) – Should treatment with Clomiphene citrate continue? – Paris – 2nd World Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility;
 40. Penarrubia J, Fabregues F, Creus M, Manau D, Casamitjana R, Guimera M, Carmona F, Vanrell JA and Balasch J (2003) LH serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 18, 2689-2697
 41. Polson DW, MacLachlan V, Krapez JA, Wood C, Healy DL (1991) – A controlled study of gonadotropin-releasing hormone agonist (buserelin acetate) for folliculogenesis in routine in vitro fertilization patients. – *Fertil Steril*, 56:509-14;
 42. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T 2001 Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 76:S110
 43. Shapiro H, Cowell C, Casper RF (1993) – The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. – *Fertil Steril*, 59:1055;
 44. Shoham Z, Schachter M, Loumaye E, et al (1995) – The luteinizing hormone surge – the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. – *Fertil Steril*, 64:237-251
 45. Shoham Z, Zosmer A, Insler V (1991) – Early miscarriage and fetal malformation after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. – *Fertil Steril*, 55:1;
 46. Speroff L, Glass RH, Kase NG (2005) – *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. – 7thEd., Lippincot Williams and Wilkins, pag. 1013-1043, 1097-1133;
 47. Tarlatzis B.C., Fauser B.C., Kolibianakis E.M., Diedrich K., Devroey P. , On Behalf of the Brussels GnRH Antagonist Consensus Workshop Group - GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction Update* 2006 12(4):333-340;
 48. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF 2006 Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 85:1761-1765[
 49. Tummon IS, Daniel SAJ, Kaplan BR, Nisker JA and Yuzpe AA (1992) – Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. – *Fertil Steril*, 58:563-8;
 50. Venn A, Lumley J (1994) – Clomiphene and pregnancy outcome. – *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 34:56;
 51. Westergaard LG, Laursen SB and Andersen CY (2000) Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 15, 1003-1008
 52. Wu HH, Wang NM, Cheng ML, Hsieh JN. A randomized comparison of ovulation induction and hormone profile between the aromatase inhibitor anastrozole and clomiphene citrate in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Feb;23(2):76-81
 53. Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T (1999) – Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. – *Fertil Steril*, 72(2):276-81;