

Particularități ale inducției ovulației cu Gonal-f® în sindromul ovarelor polichistice

Dr. Corina Neamțu, dr. Iuliana Gherlan, prof. dr. Dumitrache Constantin

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

Cea mai frecventă cauză de infertilitate prin anovulație este reprezentată de sindromul ovarelor polichistice (SOPC), un sindrom complex endocrino-metabolic ce se asociază cu infertilitate în proporție de până la 15-20%.

Conform definiției Rotterdam 2003, diagnosticul de SOPC se poate pune pe 2 din următoarele 3 criterii: oligo/anovulație; hiperandrogenism clinic/biochimic; aspect sugestiv la ecografia utero-ovariană cu sondă endovaginală (volum ovarian minim 10 ml sau prezența a minimum 10 imagini chistice cu diametrul <8 mm/secțiune).

Progresele ultimilor ani au făcut posibilă existența unei varietăți de mijloace terapeutice care permit reinstalarea ciclurilor ovulatorii la femei infertile cu menstrre neregulate sau amenoree. Schemele terapeutice pot fi cu clomifen citrat, preparate de FSH în asociere cu gonadotropină corionică umană sau antagoniști de GnRH. În studiul de față am urmărit

eficiența terapiei cu FSH (Follitropinum alfa - Gonal-f) în obținerea ciclurilor ovulatorii la pacientele cu SOPC.

Studiul a cuprins 30 de paciente martor și 27 de paciente la care, pe criterii hormonale și imagistice (ecografia cu sondă endovaginală), s-a pus diagnosticul de SOPC și s-a documentat anovulația. Cele 27 de paciente au fost tratate cu Gonal-f timp de 1-5 cicluri, numărul total de cicluri de stimulare fiind de 56.

Criterii de selecție a celor 27 de paciente cu SOPC:

- ✗ Anovulație cronică rezistentă la clomifen citrat, definită ca absența ovulației în trei cicluri de tratament sau lipsa concepției după 6 cicluri de tratament cu CC;

- ✗ Vârsta ≤42 de ani și BMI între 18 și 29 kg/m²;

- ✗ Permeabilitate tubară bilaterală și cavitate uterină normală;

- ✗ Niveluri serice hormonale: FSH ≤10 UI/l, PRL <29 ng/ml, TSH: 0,5-4,5 mUI/ml;

- ✗ Partener masculin cu parametri ai

spermogramei în limite acceptabile;

- ✗ Acceptul pacientelor privind includerea în studiu și informarea lor asupra riscurilor tratamentului.

Protocolul de tratament:

- ✗ Start în ziua a 2-3-a ciclului menstrual;

- ✗ Protocol de tip „step-up” cu doze inițial mici 75 UI/zi Gonal-f, care au fost dublate după 5-7 zile în funcție de răspunsul ovarian;

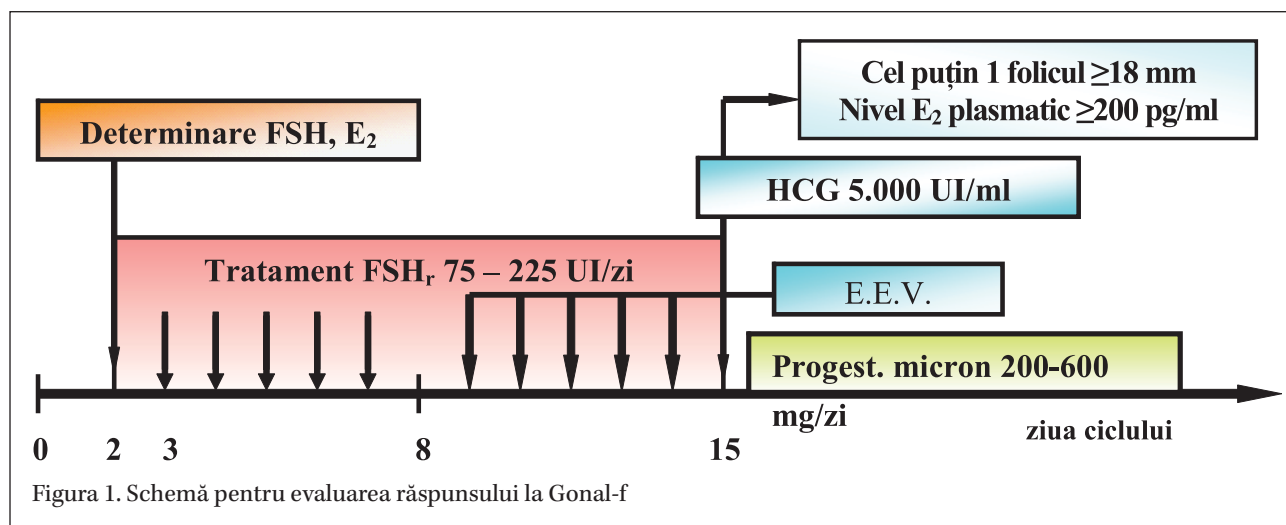
- ✗ Tratamentul a fost prelungit în absența unui răspuns favorabil până la 21-23 de zile;

- ✗ S-a administrat hCG - 5.000 UI i.m. pentru inducția ovulației dacă nivelul plasmatic al E2 ≥ 200 pg/ml și în prezența a cel puțin unui folicul cu diametrul ≥17 mm;

- ✗ Faza luteală a fost susținută prin administrare de progesteron micronizat 200-600 mg intravaginal, până la apariția menstrrei sau, în cazul unei sarcini, până în săptămâna a 14-a de sarcină.

Monitorizarea tratamentului cu Gonal-f s-a făcut cum este prezentată în figura 1.

Cicluri control	Cicluri stimulate cu Gonal-f	Valoare p	
Vârsta [ani]	32,32 ± 5,23	30,43 ± 2,92	NS
BMI [kg/m ²]	22,51 ± 1,86	23,12 ± 1,89	NS
Nr. foliculi ≥15 mm	1	3,81 ± 2,40	p <0,02
Nivel E2 [pg/ml]	267,55 ± 93,63	674,60 ± 513,72	p <0,02
Nivel E2/folicul dominant [pg/ml]	267,55 ± 93,63	342,53 ± 163,83	NS
Ziua ovulației	13,34 ± 2,00	11,02 ± 3,43	p <0,02
Grosimea endometrului [mm]	8,98 ± 0,94	9,57 ± 1,05	p <0,02
Diametrul mediu folicul dominant [mm]	19,54 ± 1,77	20,24 ± 5,47	NS



✗ ecografic (ecografie transvaginală după 5-7 zile de tratament, repetată zilnic sau la 2 zile; s-au determinat diametrul mediu folicular și grosimea endometrului);

✗ hormonal (determinări seriate ale estradiolului plasmatic și LH).

Dinamica endometrială a fost urmărită în faza foliculară până la momentul ovulației (în ciclurile ovulatorii). Grosimea endometrială utilizată ca referință a fost măsurată în ziua apariției foliculului preovulator cu diametrul mediu maxim și al nivelului „peak” de estradiol plasmatic. În cazurile ciclurilor anovulatorii s-a măsurat endometrul din ziua 14-15 a ciclului menstrual.

Pacientele au urmat tratament de stimulare cu Gonal-f, protocol cu doze progresiv crescătoare, începând cu 75 UI/zi din a 2-3-a zi a ciclului; numărul de cicluri de stimulare a fost cuprins între 1 și 5, în funcție de răspuns. Doza zilnică administrată a fost menținută în cazul unui răspuns ovarian normal sau a fost crescută în cazul unui răspuns nesatisfăcător (cu 75 UI/zi după 5-7 zile de tratament; doza maximă administrată a fost de 225 UI/zi, utilizată în cazul a 2 paciente).

Au fost analizate 56 de cicluri de stimulare, rezultatele obținute fiind următoarele:

✗ ovulația documentată hormonal și imagistic a apărut în 53 din ciclurile stimulate (94,64%). În 3 cicluri (5,36%)

nu s-a obținut ovulație deoarece două paciente nu au prezentat selecție foliculară după 13 zile de tratament, iar cea de-a 3-a pacientă a început stimularea prea târziu (ziua a 7-a);

✗ durata stimulării a fost cuprinsă între 7 și 26 de zile, cu o medie de $10,02 \pm 3,43$ zile;

✗ doza totală de Gonal-f utilizată a fost cuprinsă între 525 și 2.700 UI, cu o medie de $937,50 \pm 537,8$ UI;

✗ nivelul E2 mediociclic a fost cuprins între 207 și 2.994 pg/ml, cu o medie de $674,60 \pm 513,72$ pg/ml;

✗ ovulația a apărut între zilele 8-26 ale ciclului, cu o medie de $11,02 \pm 3,43$ zile.

Comparând valorile obținute după tratamentul cu Gonal-f cu cele obținute după monitorizarea lotului martor (tabelul 1), a reieșit că inducerea ovulației cu Gonal-f se asociază cu selecția unui număr semnificativ mai mare de foliculi și în consecință cu valori mai mari ale estradiolului plasmatic preovulator și cu o grosime semnificativ mai mare a endometrului periovulator; în plus, ovulația s-a produs mai devreme în cazul ciclurilor stimulate cu Gonal-f comparativ cu ciclurile naturale ($p < 0,02$).

Rezultatele tratamentului cu Gonal-f au fost apreciate ținând seama de numărul ciclurilor ovulatorii și al sarcinilor viabile obținute, astfel:

- procentul de cicluri ovulatorii a fost de 94,64%;

- numărul total de sarcini a fost de 13, adică un procent de 48,1% per pacient și de 23,2% per ciclu stimulat.

Între cele 13 sarcini obținute au existat:

- 2 sarcini biochimice (15,38%), depistate numai prin creșterea HCG >50 UI la 20-22 zile post-ovulator;

- 2 avorturi spontane precoce (15,38%), ambele în primele 5 săptămâni de sarcină;

- 9 sarcini în evoluție (69,23%) din care au rezultat 11 nou-născuți vii (din 8 sarcini monofetale și 1 sarcină cu tripleți).

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) a fost prezent în 10 dintre ciclurile stimulate (17,85%), în toate cazurile fiind de formă medie și nu a necesitat intervenție terapeutică. 2 dintre cazuri au prezentat valori mari ale E2 (peste 850 pg/ml) - aceste paciente au fost internate și monitorizate, una din ele născând un copil după procedeul FIV.

Concluzie

Tratamentul de stimulare a ovulației cu Gonal-f la pacientele diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice este unul eficient (asociat cu o rată mare de ovulație - peste 90% și cu un procent crescut de sarcini - peste 40%) și cu riscuri reduse: singura reacție adversă notabilă - sindromul de hiperstimulare ovariană a fost de intensitate medie și a apărut în mai puțin de 1/5 din cazuri.

(P)