

Kontrolowana stymulacja jajeczkowania – trudne przypadki

SHAWKY Z. A. BADAWEY, MD, BOTROS RIZK, MD

SRM 2011;9(2):17-23

W minionych trzech dekadach poczyniony został ogromny postęp w zakresie wiedzy na temat rozrodu człowieka i leczeniu nieplodnych par. Współpraca ginekologa Patricka Steptoe oraz embriologa, endokrynologa Roberta Edwardsa wniosła ogromny wkład w naszą wiedzę na temat biologii jajeczkowania, zapłodnienia oraz rozwoju zarodków w warunkach laboratoryjnych i ostatecznie, w 1978 roku, zaowocowała narodzinami pierwszego dziecka poczętego metodą zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF).¹

Ciąża ta była wynikiem pozaustrojowego zapłodnienia komórki jajowej uzyskanej w cyklu naturalnym, w którym monitorowano stężenie estradiolu w moczu. W chwili osiągnięcia wartości progowej (wskazującej na rozwój pęcherzyka dominującego) rozpoczęto regularne monitorowanie stężenia hormonu luteinizującego (luteinizing hormone, LH) do momentu wykrycia szczytowego wzrostu jego stężenia. Wówczas przygotowano pacjentkę do zabiegu laparoskopowego, podczas którego nakłuto pęcherzyk i uzyskano komórkę jajową, którą zapłodniono w warunkach laboratoryjnych.¹ Chociaż Robert Edwards początkowo stosował stymulację jajników w próbach IVF, ze względu na problemy z odpowiednią synchronizacją endometrium z dojrzewaniem pęcherzyków jajnikowych zaniechał tej procedury i skupił się na monitorowaniu cyklu naturalnego.²

Wkrótce do praktyki klinicznej wprowadzono technikę stymulacji jajników przy użyciu gonadotropin, prowadzącą do rozwoju wielu pęcherzyków. Pozwoliło to na pozyskiwanie większej liczby komórek jajowych, rozwój większej liczby zarodków i zwiększenie odsetka ciąż. Cykle monitorowano, mierząc stężenie estradiolu, a dojrzałość pęcherzyków oceniano, wykonując przezpochwowe badania ultrasonograficzne.³ Aby uniknąć przedwczesnej owulacji, opracowano zasady zahamowania aktywności

osi podwzgórze-przysadka-jajnik (tzw. down-regulation), a następnie włączono tę procedurę do protokołów stymulacji, wykorzystując działanie agonistów lub antagonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH). Procedura kontrolowanej stymulacji jajników stała się standardowym etapem cyklu leczenia w programach IVF.⁴

U niektórych pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników odpowiedź w postaci rozwoju pęcherzyków jajnikowych i wzrostu stężenia estradiolu jest jednak niesatysfakcjonująca. Pacjentki mogą odpowiadać na stymulację albo zbyt słabo, albo nadmiernie, lub też mogą u nich wystąpić groźne powikłania w postaci zespołu hiperstymulacji jajników (tab. 1). Niniejszy artykuł poświęcony jest trzem powyższym problemom klinicznym, omówiono w nim różne strategie postępowania mające na celu poprawę wyników przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka potencjalnych powikłań.

Jak zdefiniować i rozpoznać słabą odpowiedź na kontrolowaną stymulację jajników?

Słaba odpowiedź jajników na stymulację definiowana jest jako rozwój trzech lub mniej pęcherzyków oraz uzyskanie w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (human chorionic gonadotropin, hCG) stężenia estradiolu w surowicy <500 pg/ml. Od 9 do 24% pacjentek przechodzących procedurę IVF słabo odpowiada na stymulację jajników (tzw. poor responders).⁵ Są to zazwyczaj pacjentki o ograniczonej rezerwie jajnikowej. Większość z nich przekroczyła 40 rok życia.⁶ Zmniejszenie rezerwy jajnikowej może dotyczyć także młodszych pacjentek, prowadząc do słabej odpowiedzi na kontrolowaną stymulację jajników.

Określenie stężenia folikulotropiny (follicle-stimulating hormone, FSH) w surowicy w 3 dniu cyklu jest powszechnie uznaną metodą oceny rezerwy jajnikowej. Wartości przekraczające 10 mIU/ml wskazują na jej ograniczenie.

Część badaczy podkreśla znaczenie testu z cytrynianem klomifenu. W jednym z badań porównawczych oceniono przydatność obu badań – oceny stężenia FSH w 3 dniu cyklu i testu z cytrynianem klomifenu – w przewidywa-

Shawky Z.A. Badawy, MD, professor, director, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, SUNY, Upstate Medical University, Syracuse, New York

Botros Rizk, MD, professor, director, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology University of South Alabama, College of Medicine, Mobile, Alabama



Dr. Najeeb Layyous/Photo Researchers, Inc.

RYCINA

Kolorowy, trójwymiarowy ultrasonograficzny obraz jajnika pokazujący liczne, niepoknięte pęcherzyki u pacjentki w trakcie stymulacji jajeczkowania.

niu wyniku programu IVF.⁷ Wyniki tego i innych badań wskazują, że chociaż na podstawie wyniku testu z cytrynianem kłomifenu można przewidzieć słabą odpowiedź na stymulację, badanie to nie stanowi lepszego predyktora niż ocena podstawowego stężenia FSH.

W innych pracach oceniano przydatność badania stężenia inhibiny B i hormonu antymüllerowskiego (anti-Müllerian hormone, AMH) w rozpoznaniu zmniejszonej rezerwy jajnikowej. Stwierdzono, że u pacjentek ze zmniejszoną rezerwą jajnikową stężenie obu tych substancji we krwi w 3 dniu cyklu jest zmniejszone.^{8,9} Wykorzystanie ich w wykrywaniu zmniejszonej rezerwy jajnikowej może być jednak trudne ze względu na małą dostępność komercyjnych testów oceniających stężenie inhibiny B i hormonu antymüllerowskiego. Zestawy do badania stężenia inhibiny B zostały zatwierdzone przez Food and Drug Administration (FDA) i są obecnie szeroko dostępne. W chwili powstawania niniejszego opracowania FDA nie zatwierdziła do

stosowania komercyjnych zestawów do oceny hormonu antymüllerowskiego. Testy te mogą być wykorzystywane jedynie w prywatnych laboratoriach, co wymaga, aby pacjentki same pokrywały koszty badania.

Niektórzy w ocenie rezerwy jajnikowej posługują się liczbą pęcherzyków antralnych w jajnikach. Średnica pęcherzyków antralnych nie przekracza 10 mm. Zawierają one niedojrzałe komórki jajowe. Za stan prawidłowy uważa się obecność co najmniej 10 pęcherzyków antralnych w jednym jajniku. U takich pacjentek leczenie techniką zapłodnienia pozaustrojowego jest zazwyczaj skuteczne. W przypadku małej liczby pęcherzyków antralnych częściej obserwuje się nieskuteczne stymulacje. Liczba pęcherzyków antralnych pozwala przewidzieć słabą odpowiedź jajników na stymulację w każdej grupie wiekowej.¹⁰

PROTOKOŁY STYMULACJI JAJNIKÓW STOSOWANE U PACJENTEK SŁABO ODPOWIADAJĄCYCH NA STYMULACJĘ

Analizie poddano wiele protokołów stosowanych u pacjentek słabo odpowiadających na stymulację jajników (tab. 2).

Krótki protokół z agonistą GnRH. Baka i wsp. wybrali 96 pacjentek z niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia, u których konieczne było anulowanie poprzedniego cyklu ze względu na słabą odpowiedź jajników na stymulację.¹¹ W kolejnym cyklu pacjentki poddawano stymulacji według krótkiego protokołu, w którym od 2 dnia cyklu podawano codziennie agonistę GnRH, a od 3 dnia cyklu 300 IU rekombinowanego FSH oraz 150 IU ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej. Następnie stosowano 10 000 U ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG), a po 35 godzinach pobierano komórki jajowe pod kontrolą ultrasonografii.

W 96 cyklach IVF uzyskano 241 komórek jajowych. W 56 cyklach pobrano 3 komórki jajowe, w 33 cyklach 2, a w 7 cyklach – jedną. Uzyskano 12 ciąży, wszystkie u pacjentek, u których pobrano 2 lub 3 oocyty. Ciąży nie uzyskano u żadnej z pacjentek, od której w cyklu stymulowanym pobrano tylko jedną komórkę jajową. Autorzy doszli do wniosku, że pomimo niewielkiego wskaźnika ciąży kontynuacja leczenia może stanowić opcję dla pacjentek słabo odpowiadających na stymulację jajników.¹¹

TABELA 1

Klasyfikacja rodzajów odpowiedzi na kontrolowaną stymulację jajników

| Rodzaj odpowiedzi | Stężenie estradiolu w dniu podania hCG | Liczba pęcherzyków w dniu podania hCG |
|-------------------|--|---------------------------------------|
| Słaba | < 500 pg/ml | ≤ 3 pęcherzyki |
| Nadmierna | > 3000 pg/ml | Liczne pęcherzyki |

hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa.

TABELA 2

Protokoły kontrolowanej stymulacji jajników u pacjentek słabo odpowiadających na stymulację

| Protokół | Autor | Wynik |
|--|---|--|
| Krótki protokół z wykorzystaniem agonisty GnRH i rekombinowanego FSH | Baka i wsp., 2006 ¹¹ | Brak ciąży u pacjentek, u których uzyskano mniej niż 2 pęcherzyki |
| Porównanie protokołu z agonistą GnRH wykorzystującego efekt flare-up z krótkim protokołem z zastosowaniem antagonisty GnRH | Lainas i wsp., 2008 ¹² | Wskaźnik ciąży wyższy w grupie stymulowanej według protokołu z antagonistą GnRH |
| Porównanie długiego protokołu z agonistą GnRH i protokołu „stop” z agonistą GnRH | Nejad i wsp., 2008 ¹³ | Wskaźnik ciąży wyższy w grupie stymulowanej według protokołu „stop” |
| Porównanie protokołu z antagonistą GnRH/E2 w fazie lutealnej i protokołu z agonistą GnRH poprzedzonym OC | Shastri i wsp., 2011 ¹⁴ | Wskaźnik ciąży wyższy w grupie stymulowanej według protokołu E2/antagonista GnRH |
| Zastosowanie hormonu wzrostu włączanego w fazie lutealnej cyklu poprzedzającego | Hazout i wsp., 2009 ¹⁵ | Zwiększona liczba uzyskanych komórek jajowych, ale wskaźnik ciąży bez zmian |
| Kontrolowane badania randomizowane | Shanbhag i wsp., 2007 ¹⁶ (przegląd Cochrane) | Brak dowodów na poprawę wyników przy stosowaniu obecnie dostępnych protokołów |

E2 – estradiol, FSH – folikulotropina, GnRH – gonadoliberyna, OC – doustny preparat antykoncepcyjny.

Krótki protokół z antagonistą GnRH vs agonista GnRH.

W kontrolowanym badaniu randomizowanym, przeprowadzonym przez Lainasa i wsp. porównano krótki protokół z agonistą GnRH (wykorzystujący efekt „flare-up”), który zastosowano u 90 pacjentek, z protokołem z antagonistą GnRH (180 pacjentek). Do badania zakwalifikowano pacjentki z co najmniej jednym nieudanym programem IVF w wywiadzie.¹² Do stymulacji jajników użyto gonadotropin. Stężenie estradiolu było mniejsze u pacjentek otrzymujących antagonistę GnRH w porównaniu z otrzymującymi agonistą GnRH. Co więcej, wskaźnik rozwijających się ciąży był istotnie wyższy w grupie otrzymującej antagonistę GnRH niż w grupie protokołu z agonistą GnRH (12,2 vs 4,4%, $p < 0,048$).¹²

Protokół „stop” z agonistą GnRH vs długi protokół.

Nejad i wsp. przeprowadzili prospektywne kontrolowane badanie randomizowane wśród 40 pacjentek sklasyfikowanych jako poor responders na podstawie uzyskania mniej niż 3 komórek jajowych przy poprzedniej próbie stymulacji jajników.¹³ Pacjentki przydzielono do dwóch grup. Dwadzieścia pacjentek z pierwszej grupy poddano kontrolowanej stymulacji jajników według protokołu długiego (protokół „nonstop”): agonistą GnRH stosowano bez przerwy do dnia podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej. Grupę drugą stanowiło 20 pacjentek, u których zastosowano protokół „stop”, z zaprzestaniem podawania agonisty GnRH w dniu wystąpienia miesiączki. Stymulację jajników kontynuowano do dnia podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej.

Wyniki badania wykazały, że w porównaniu z grupą stymulowaną według protokołu „stop” w grupie stymulowanej według długiego protokołu zużyto więcej ampulek

gonadotropin menopauzalnych, a sama stymulacja trwała dłużej. Ponadto stężenie estradiolu i grubość endometrium były większe w przypadku długiego protokołu w porównaniu z protokołem „stop”, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Podobnie wskaźnik ciąży był wyższy w grupie stymulowanej według protokołu „stop” z agonistą GnRH w porównaniu z grupą stymulowaną według długiego protokołu, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.¹³

Autorzy zasugerowali, że niektóre pacjentki, na przykład młode kobiety źle odpowiadające na stymulację, u których stężenie FSH w 3 dniu cyklu jest prawidłowe, mogą odnieść korzyści z zastosowania protokołu „stop”, gdyż ich szanse na uzyskanie ciąży wydają się podobne do szans pacjentek prawidłowo odpowiadających na stymulację jajników. Aby jednoznacznie stwierdzić, że wczesne zaprzestanie podawania agonisty GnRH prowadzi do podniesienia wskaźników implantacji i ciąży, konieczne są jednak dodatkowe badania przeprowadzone na większych populacjach.¹³

Estradiol w fazie lutealnej/antagonista GnRH vs doustna tabletki antykoncepcyjna i agonista GnRH. Retrospektywne badanie Shastri i wsp. objęło 186 kobiet poniżej 35 roku życia, które słabo odpowiadały na stymulację jajników.¹⁴ Jedna grupa otrzymała estradiol w plastrach w środku fazy lutealnej poprzedzającego cyklu oraz antagonistą GnRH. W drugim dniu cyklu włączono rekombinowany FSH podawany codziennie, aż do momentu, kiedy średnica pęcherzyka dominującego przekroczyła 13 mm, a stężenie estradiolu przekroczyło 300 pg/ml. Wówczas ponownie włączano antagonistę GnRH w codziennych dawkach do momentu osiągnięcia przez pęcherzyk śred-

nicy 17 mm, kiedy to podawano ludzką gonadotropinę kosmówką. Komórki jajowe pobierano 36 godzin później.

W drugiej grupie pacjentki otrzymywały w jednym cyklu doustny preparat antykoncepcyjny. W 2 dniu kolejnego cyklu rozpoczynano podawanie gonadotropin w takich samych dawkach, jak w pierwszej grupie, wraz z agonistą GnRH, a następnie leczenie kontynuowano jak w pierwszej grupie.

W obu grupach uzyskano podobną liczbę komórek jajowych i podobny odsetek zapłodnień. W grupie kobiet otrzymujących estradiol i antagonistę GnRH zaobserwowano tendencję do wyższego wskaźnika rozwijających się ciąży w porównaniu z grupą otrzymującą doustną antykoncepcję oraz agonistę GnRH (37 vs 25%). Badacze zauważyli, że obydwa protokoły stanowią realną opcję dla młodych kobiet słabo odpowiadających na stymulację. Aby potwierdzić te dane, potrzebne są porównawcze badania randomizowane.¹⁴

Hormon wzrostu z gonadotropinami. W kilku badaniach wykazano, że zastosowanie hormonu wzrostu w kontrolowanej stymulacji jajników jest kolejną metodą poprawiającą odpowiedź u pacjentek należących do grupy poor responders. Hormon wzrostu stymuluje insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 w jajniku, co prowadzi do poprawy odpowiedzi komórek ziarnistych i tekalnych na działanie FSH. W jednym z badań prospektywnych stwierdzono, że zastosowanie hormonu wzrostu, poczynając od środka fazy lutealnej cyklu poprzedzającego, skutkowało zwiększeniem liczby uzyskiwanych komórek jajowych oraz większym odsetkiem zapłodnień, chociaż wskaźnik ciąży nie był istotnie wyższy.¹⁵

POTRZEBA KOLEJNYCH BADAŃ

Wyniki badań omówionych powyżej wykazują, że u kobiet ze złą odpowiedzią jajników można posłużyć się różnymi protokołami stymulacji, chociaż nie udowodniono, aby którykolwiek z nich stanowił w pełni skuteczną metodę stymulacji jajników w programach IVF u tych pacjentek. Podobne wnioski wyciągnięto z cochranskiego przeglądu 9 kontrolowanych badań randomizowanych, w którym porównano protokoły stymulacji jajników u pacjentek słabo odpowiadających na stymulację.¹⁶ Autorzy zauważyli, że nie ma wystarczających dowodów, aby poprzeć rutynowe zastosowanie któregośkolwiek z protokołów stymulacji zarówno wykorzystującego desensybilizację przysadki, jak i leczenia o charakterze adiuwantowym w postępowaniu z grupą słabo odpowiadającą na stymulację. Potrzebne są dane z dobrze zaprojektowanych badań prospektywnych.

Strategie postępowania u pacjentek nadmiernie odpowiadających na stymulację jajników

Kobiety nadmiernie odpowiadające na stymulację jajników, określane mianem high responders, mają prawidłową rezerwę jajnikową (stężenie FSH w 3 dniu cyklu

pozostaje w granicach normy), natomiast odpowiedź na kontrolowaną stymulację jajników jest u nich nadmierna. W takich przypadkach w obu jajnikach obecne są mnogie pęcherzyki, ale większość z nich jest zbyt mała. Stężenie estradiolu zwykle przekracza 3000 pg/ml. Podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej u pacjentek z nadmierną odpowiedzią na stymulację może doprowadzić do wystąpienia zespołu hiperstymulacji (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS).

Aby uniknąć OHSS, specjaliści medycyny rozrodu sugerują stosowanie mniejszych dawek gonadotropin u pacjentek z prawidłową rezerwą jajnikową. Alternatywą jest tak zwany coasting – postępowanie, którego skuteczność wykazano w wielu badaniach. Polega ono na wstrzymaniu lub zaprzestaniu podawania gonadotropin na 1-4 dni, do momentu, kiedy stężenie estradiolu zmniejszy się do bezpiecznych wartości. Jeśli znajdzie się ono w bezpiecznej strefie między 1500 a 2500 pg/ml, można podać ludzką gonadotropinę kosmówkową i kontynuować cykl. Dane pochodzące z retrospektywnych analiz poświęconych pacjentkom prawidłowo oraz nadmiernie odpowiadającym na stymulację wskazują, że coasting może stanowić skuteczną opcję postępowania. Wskaźniki ciąży u pacjentek z grupy high responders, u których zastosowano tę metodę, były porównywalne z wynikami u kobiet prawidłowo odpowiadających na stymulację jajników (38,5 vs 45,1%).¹⁷

Pacjentki z zespołem policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) mają tendencję do nadmiernej odpowiedzi na stymulację jajników, w związku z czym stanowią one grupę ryzyka wystąpienia OHSS. W części badań poświęconych pacjentkom z PCOS wykazano, że zastosowanie metforminy w czasie kontrolowanej stymulacji jajników prowadziło do zmniejszenia stężenia estradiolu, a wskaźniki implantacji i ciąży były wyższe u pacjentek leczonych metforminą w porównaniu z grupą jej nieotrzymującą.¹⁸

Wykazano, że także zastosowanie inhibitorów aromatazy w kontrolowanej stymulacji jajników prowadzi do zmniejszenia stężenia estradiolu, przy prawidłowym rozwoju pęcherzyków jajnikowych i dobrym wskaźniku ciąży.¹⁹

ALTERNATYWNE SPOSOBY POSTĘPOWANIA U PACJENTEK NADMIERNIE ODPOWIADAJĄCYCH NA STYMULACJĘ

U pacjentek nadmiernie odpowiadających na stymulację jajników, u których zawiodło postępowanie omówione powyżej i nie uzyskano ciąży, właściwe może być rozważenie programu IVF w cyklu naturalnym, jednak wskaźniki ciąży są w tych przypadkach bardzo niskie. Inną metodą pozwalającą uniknąć anulowania cyklu, a jednocześnie zapobiegającą nadmiernej stymulacji, może być wykorzystanie agonisty GnRH zamiast ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w celu wywołania dojrzewania komórek jajowych.

U wielu pacjentek nadmiernie odpowiadających na stymulację jajników jakość komórek jajowych, ogólnie mó-

więc, nie jest najlepsza. Przyczyną może być stymulacja komórek tekalnych bardzo dużymi dawkami gonadotropin, co prowadzi do zwiększonego stężenia androgenów zaburzających prawidłową odpowiedź pęcherzyków na gonadotropiny oraz prawidłowe dojrzewanie oocytów. Co więcej, wykazano, że duże stężenia estradiolu mają wpływ na proces zagnieżdżania zarodków.

ZESPÓŁ HIPERSTYMULACJI JAJNIKÓW

OHSS jest poważnym powikłaniem zdarzającym się u pacjentek nadmiernie reagujących na kontrolowaną stymulację jajników. Wyróżnia się cztery stopnie nasilenia zespołu: łagodny, umiarkowany, ciężki i zagrażający życiu.²⁰ Pacjentki, u których rozwinie się OHSS, wymagają natychmiastowego leczenia.

Za wystąpienie OHSS odpowiedzialne są duża liczba pęcherzyków w jajnikach, duże stężenie estradiolu, progesteronu i cytokin oraz wzmożone wytwarzanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF). W zespole OHSS dochodzi do znacznego powiększenia jajników, może wystąpić wodobrzusze i pojawić się płyn w jamie opłucnej. Wysiłek płynu z naczyń krwionośnych do trzeciej przestrzeni prowadzi do takich powikłań, jak zągęszczenie krwi krążącej, zakrzepica oraz niewydolność nerek. W bardzo ciężkich przypadkach, jeżeli nie będzie on prawidłowo leczony, OHSS może doprowadzić do zgonu. Objawy zgłaszane zwykle przez pacjentki obejmują wzdęcia, obrzęki, bóle brzucha, trudności z oddychaniem, może także rozwinąć się choroba zakrzepowo-zatorowa.

ZAPOBIEGANIE OHSS

Jednym z najbardziej akceptowanych sposobów zapobiegania OHSS jest wstrzymanie się z podaniem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w przypadku realnego zagrożenia wystąpienia tego powikłania. Takie postępowania spowoduje jednak anulowanie danego cyklu.

Jak przedstawiono powyżej, znacznie zwiększone stężenie estradiolu można zmniejszyć, stosując przez kilka dni metodę określaną jako coasting, co pozwoli uniknąć anulowania cyklu, przy zachowanych dość dobrych wskaźnikach cięż odnotowanych po zastosowaniu takiego schematu postępowania.¹⁷

Sugerowano, że dożylnie podawanie albumin bezpośrednio po zabiegu pobrania komórek jajowych może zapobiec wystąpieniu OHSS u pacjentek z grupy dużego ryzyka. Na podstawie wyników szeroko zakrojonego, prospektywnego badania randomizowanego z udziałem 976 kobiet stwierdzono, że odsetek pacjentek z umiarkowaną lub ciężką postacią OHSS był podobny w obu grupach zarówno leczonych albuminami, jak i ich nieotrzymujących.²¹ Na tej podstawie autorzy pracy stwierdzili, że dożylnie podawanie albumin nie ma znaczenia w zapobieganiu OHSS.

Pojawiły się także propozycje, aby u pacjentek z PCOS wykonywać laparoskopową elektrokauterizację jajników

za pomocą monopolarnej lub bipolarnej diatermii lub lasera. Postępowanie to powoduje częściowe zniszczenie tkanki jajnika, prowadząc do zmniejszonego wytwarzania androgenów, co miaoby poprawiać odpowiedź jajników na stymulację, zmniejszając jednocześnie ryzyko hiperstymulacji, a tym samym OHSS. Ta koncepcja nie jest jednak poparta żadnymi kontrolowanymi badaniami. Co więcej, nieumiejętne zastosowanie energii cieplnej może prowadzić u tych pacjentek do istotnego zmniejszenia rezerwy jajnikowej.²²

LECZENIE PACJENTEK Z OHSS

Pacjentki z łagodną postacią OHSS zwykle leczone są ambulatoryjnie i mogą pozostawać w domu. Kobiety z umiarkowaną i ciężką postacią OHSS powinny być hospitalizowane. Wymagają one oceny bilansu płynów przyjętych i wydalonych, leczenia przeciwzakrzepowego oraz dożylnego podawania albumin w celu zwiększenia objętości krwi w łożysku naczyniowym i zapobiegania przedostawania się płynu do trzeciej przestrzeni.

Pacjentki zgłaszające się z wodobrzuszem często mają silne dolegliwości bólowe brzucha z towarzyszącym pogarszającym się samopoczuciem. Mogą mieć trudności z oddychaniem. Wodobrzusze prowadzi do ucisku naczyń nerkowych, zmniejszenia perfuzji nerek i w rezultacie do skąpomoczu.

W naszym ośrodku takie przypadki konsultujemy na oddziale radiologii interwencyjnej, gdzie przeprowadza się aspirację płynu z jamy otrzewnej, z doskonałymi wynikami. Procedura wykonywana jest pod kontrolą badania ultrasonograficznego, co zapobiega uszkodzeniu jajników i narządów jamy brzusznej. Ponieważ płyn ma tendencję do ponownego gromadzenia, aby uniknąć powtarzania zabiegów aspiracji do czasu uzyskania poprawy stanu pacjentki, można umieścić w jamie brzusznej układ drenów odprowadzający płyn na zewnątrz, bez ryzyka zakażenia. Odbarczenie wodobrzusza poprawia perfuzję nerek, prowadząc zwykle do szybkiej poprawy diurezy.²³

Opisano także metodę przezpochwowego drenażu płynu z miednicy i jamy brzusznej pod kontrolą badania ultrasonograficznego u pacjentek z OHSS, która okazała się równie skuteczna jak metoda przezbrzuszną.²⁴

Zastosowanie agonistów dopaminy. Na podstawie badań eksperymentalnych na zwierzętach i wstępnych danych pochodzących z badań z udziałem kobiet do leczenia OHSS zalecono stosowanie agonistów dopaminy.²⁵

Jak wykazano w badaniach genów, hydroksylaza tyrozynowa, enzym odpowiedzialny za syntezę dopaminy, w zespole OHSS ma znacznie mniejszą aktywność, prowadząc do zwiększonego wytwarzania VEGF oraz wysięku płynu do trzeciej przestrzeni. W opisie dwóch pacjentek z OHSS związanym z obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego gonadotropiny leczenie agonistą dopaminy spowodowało zmniejszenie rozmiarów jajników i złagodziło objawy zespołu.²⁶ Wyniki prospektywnego badania randomizo-

Kluczowe zagadnienia

- Słaba odpowiedź jajników na stymulację definiowana jest jako rozwój trzech lub mniej pęcherzyków oraz stężenie estradiolu w surowicy nieprzekraczające 500 pg/ml w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej.
- Pomimo niskiego wskaźnika ciąży kontynuacja leczenia może stanowić opcję dla pacjentek słabo odpowiadających na stymulację jajników.
- Brakuje wystarczających dowodów, by poprzeć rutynowe zastosowanie któregośkolwiek z protokołów stymulacji, zarówno wykorzystującego desensybilizację przysadki, jak i leczenia o charakterze adiuwantowym w postępowaniu z grupą słabo odpowiadającą na stymulację.
- Dane pochodzące z retrospektywnych analiz poświęconych pacjentkom prawidłowo oraz nadmiernie odpowiadającym na stymulację wskazują, że coasting może stanowić skuteczną opcję postępowania.
- Aby uniknąć OHSS, ginekolodzy zajmujący się endokrynologią rozrodu muszą zachować szczególną czujność. Wymaga to ścisłego nadzoru nad pacjentką w trakcie kontrolowanej stymulacji jajników, zarówno pod kątem monitorowania ultrasonograficznego, jak i oceny stężenia estradiolu.

wanego, którym objęto 54 kobiety z grupy dużego ryzyka OHSS, wykazały, że zastosowanie agonisty dopaminy po podaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej istotnie zmniejszyło częstość występowania OHSS w porównaniu z grupą kontrolną.²⁷

UWAGI KOŃCOWE

Aby uniknąć wystąpienia OHSS, ginekolodzy zajmujący się endokrynologią rozrodu muszą zachować szczególną czujność. Wymaga to ścisłego nadzoru nad pacjentką w trakcie kontrolowanej stymulacji jajczkowania zarówno pod kątem monitorowania ultrasonograficznego, jak i oceny stężenia estradiolu. Jeżeli estradiol osiąga duże stężenie i liczba pęcherzyków jest zbyt duża, pacjentka nie powinna otrzymać ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, co pozwoli uniknąć rozwoju tego, potencjalnie zagrażającego życiu, zespołu.

Sexuality, Reproduction and Menopause, Vol. 9, No. 2, 2011, p. 17. Controlled ovarian stimulation in difficult cases. Reproduced with permission.

Piśmiennictwo

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
2. Edwards RG, Steptoe PC. Induction of follicular growth, ovulation and luteinization in the human ovary. *J Reprod Fertil Suppl*. 1975;22:121-163.
3. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase I, 1981. *Fertil Steril*. 1983;39(2):167-173.
4. Martin MC, Givens CR, Schriock ED, et al. The choice of gonadotropin-releasing hormone analog influences outcome of in vitro fertilization treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(6):1629-1632.
5. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(5):521-527.
6. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, et al. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal folliclestimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril*. 1992;58(4):674-679.
7. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, et al. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Human Reprod*. 2005;20(1):163-169.
8. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, et al. Inhibin B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Human Reprod*. 1999;14(11):2818-2821.
9. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reprod*. 2002;17(12):3065-3071.
10. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999;72(5):845-851.
11. Baka S, Makrakis E, Tzanakaki D, et al. Poor responders in IVF: cancellation of a first cycle is not predictive of a subsequent failure. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1092:418-425.
12. Lainas TG, Sfontouris IA, Papanikolaou EG, et al. Flexible GnRH antagonist versus flare-up GnRH agonist protocol in poor responders treated by IVF: a randomized controlled trial. *Human Reprod*. 2008;23(6):1355-1358.
13. Tehrani nejad ES, Shakeri BA, Rashidi BH, et al. GnRH-a stop protocol versus long protocol in poor responder IVF patients. *Iranian J Reprod Med*. 2008;6(1):33-37.
14. Shastri SM, Barbieri E, Kligman I, et al. Stimulation of the young poor responder: comparison of the luteal/gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol versus oral contraceptive microdose leuprolide. *Fertil Steril*. 2011;95(2):592-595.
15. Hazout A, Junca A, Ménéz Y, et al. Effect of growth hormone on oocyte competence in patients with multiple IVF failures. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):664-670.
16. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, et al. Intervention for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004379.
17. Kovács P, Mátáys S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. *Fertil Steril*. 2006;85(4):913-917.
18. Kumbak B, Kahraman S. Efficacy of metformin supplementation during ovarian stimulation of lean PCOS patients undergoing in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):563-568.
19. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human Reprod*. 2003;18(8):1588-1597.
20. Rizk B, Aboulghar M. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden PR, ed. *A Textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: The Bourn Hall Guide to Clinical and Laboratory Practice*. 2nd ed. Canforth, UK: Parthenon Publishing Group; 1999:31-55.
21. Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reprod*. 2003;18(11):2283-2288.
22. Rimington MR, Walker SM, Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in-vitro fertilization treatment cycles due to the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. *Human Reprod*. 1997;12(7):1443-1447.
23. Al-Ramahi M, Leader A, Claman P, Spence J. A novel approach to the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod*. 1997;12(12):2614-2616.
24. Rizk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod*. 1991;6(8):1082-1087.
25. Ferraretti AP, Gianaroli L, Dotallevi L, et al. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod*. 1992;7(2):180-183.
26. Knoepfelmacher M, Danilovic DL, Rosa Nasser RH, Mendonça BB. Effectiveness of treating ovarian hyperstimulation syndrome with cabergoline in two patients with gonadotropin-producing pituitary adenomas. *Fertil Steril*. 2006;86(3):719.
27. Alvarez C, Bosch E, Melo M, et al. The dopamine agonist Cabergoline prevents moderate-severe early ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in high-risk ART patients. *Human Reprod*. 2006;21(suppl 1):i96.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wszystkie analizy wyników leczenia niepłodności metodą pozaustrojowego zapłodnienia wskazują, że najwyższe odsetki ciąży uzyskuje się u kobiet, u których uzyskano od 5 do 15 komórek jajowych i jednocześnie występuje małe ryzyko powikłań spowodowanych zespołem hiperstymulacji. Należy jednak zauważyć, że coraz większą popularnością cieszą się protokoły średnich stymulacji, w których pobiera się mniejszą liczbę komórek jajowych (i inne są kryteria słabej i nadmiernej odpowiedzi), ale przy doświadczeniu i wysokiej klasy laboratorium wyniki nie są gorsze. Oczywiście obecnie najczęściej stosowane są standardowe klasyczne długie lub krótkie protokoły z analogami GnRH oraz gonadotropinami i przy ich stosowaniu pojawiają się problemy w grupie słabej i nadmiernej odpowiedzi.

Mimo wielu lat, jakie upłynęły od zastosowania protokołów stymulacji z analogami, nie potrafimy w sposób uzasadniony zastosować takich metod farmakologicznej stymulacji mnogiego jajczkowania, które poprawiłyby wyniki leczenia w grupie słabej odpowiedzi. W omawianym artykule widać to wyraźnie. Postęp dokonał się w identyfikacji pacjentek przed stymulacją, ale taką ocenę należy wykonać tylko w wybranej grupie, w której istnieje podejrzenie, że odpowiedź będzie słaba. Ocena stężenia FSH i pomiar liczby pęcherzyków oraz wiek są podstawowymi i najczęściej wystarczającymi parametrami do oceny szansy dobrego wyniku. Dokładniejszych danych dostarcza oznaczenie AMH, ale prawdą jest, na co zwracają uwagę autorzy, że wiele zestawów do pomiaru stężenia AMH nie spełnia kryteriów i wynik powinien być oceniany ostrożnie. Zdecydowanie mniej wiemy o genetycznych uwarunkowaniach słabych odpowiedzi (bo są również pacjentki z liczbą pęcherzyków prawidłową, stężeniem AMH prawidłowym, słabo odpowiadające na stymulację) i poznanie tych uwarunkowań powinno nastąpić w najbliższym czasie.

W grupie słabych odpowiedzi należy wyróżnić dwie kategorie pacjentek: młodych i starszych po 37 roku życia. W pierwszej grupie szansa na ciążę jest zdecydowanie większa, ponieważ więcej komórek jajowych jest prawidłowych. W drugiej grupie im większe jest stężenie FSH w 3 dniu cyklu, tym większe prawdopodobieństwo zmian jądrowych i cytoplazmatycznych w komórkach jajowych i tym mniejsze praw-

dopodobieństwo ciąży. Omawiane przez autorów artykułu różne protokoły stymulacji proponowane w grupie słabej odpowiedzi mają jedną zasadniczą cechę – nikt nie udowodnił ewidentnie ich przewagi nad innym protokołami. W grupie słabo odpowiadającej najczęściej w kolejnych próbach dobiera się protokoły subiektywnie uznawane przez leczący zespół za najlepsze. Podsumowując, opublikowane prace dotyczące grupy słabo odpowiadającej nasuwają dwa wnioski: rozwiązaniem nie jest zwiększanie dawki FSH, bo to zwiększa odsetek aberracji chromosomowych w komórkach jajowych, natomiast większą szansę dają protokoły powodujące mniejszą supresję osi podwzgórzowo-przysadkowej. Autorzy w ogóle nie ustosunkowują się do prób przygotowania pacjentek słabo odpowiadających kilkumiesięcznym podawaniem androgenów. W założeniu podawane androgeny powinny nasilać gromadzenie pęcherzyków antralnych w jajniku.

Drugim dużym i trudnym problemem przy stymulacji jest nadmierna odpowiedź, zagrożenie zespołem hiperstymulacyjnym i mniejsza szansa na ciążę. Ta grupa szczególnie wymaga poznania genetycznych uwarunkowań nadmiernej odpowiedzi. Dziś prawdziwą alternatywą dla nadmiernej odpowiedzi jest uniknięcie stymulacji, czyli pobranie komórek jajowych z niedojrzałych pęcherzyków i ich dojrzewanie poza ustrojem. Metoda z trudem, ale zyskuje zwolenników. Rozwiązaniem jest również stosowanie tzw. mild protocol stimulation. Stosowanie inhibitorów aromatazy nie jest dopuszczone w Europie. W Polsce trudno przerwać stymulację, jeśli odpowiedź jest nadmierna, a pacjentka wydała na nią z trudem zaoszczędzone pieniądze. Tak zwany coasting, czyli niepodawanie przez kilka dni gonadotropin, zmniejsza ryzyko zespołu hiperstymulacji, ale wyniki dotyczące wskaźnika ciąży są gorsze. Obiecujące wyniki w zapobieganiu OHSS stwarza podawanie agonistów receptora D2 zmniejszających aktywność receptora VEGF 2 odpowiedzialnego za zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych.

Gdy dochodzi do zespołu hiperstymulacji, według mnie należy przede wszystkim wyrównywać zaburzenia elektrolitowe, krzepnięcia, zmian ciśnienia osmotycznego i zagęszczenia krwi. Mam duże wątpliwości, czy aspiracja płynu i stały drenaż przed uregulowaniem tych parametrów poprawi stan pacjentki i dlatego uważam, że mechanizm zmniejszenia diurezy jest inny niż mechaniczny ucisk płynu na naczynia nerkowe. Przy drenażu u pacjentek z nieuregulowanymi parametrami płynu z krążenia będą przechodziły nawet szybciej do jamy otrzewnowej. Oczywiście kiedy gromadzący się płyn, np. w opłucnej, utrudnia oddychanie, nie mamy innego wyboru.