

Stymulacja owulacji

Ovulation induction

Michał Radwan¹, Dorota Zamkowska², Dariusz Wójcik³, Tomasz Ziółkowski⁴

¹Ośrodek Medycynie Wspomaganej Prokreacji, Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Gameta, Łódź

²Klinika Położnictwa, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

³Gameta Gdynia Centrum Zdrowia Sp. z o.o., Gdynia

⁴Ośrodek Medycynie Wspomaganej Prokreacji, Centrum Zdrowia Gameta, Kielce

Streszczenie

Brak owulacji dotyczy około 15–25% kobiet z rozpoznaną niepłodnością. Stymulacja owulacji jest metodą leczenia zaburzeń owulacji i polega na pobudzeniu rozwoju pęcherzyka jajnikowego. Postępowanie to jest zarezerwowane dla kobiet z brakiem owulacji. Prawdłowo przeprowadzone leczenie daje dobre rezultaty. W ostatnich latach wprowadzono nowe metody leczenia zaburzeń owulacji. Cytrynian klomifenu pozostaje nadal lekiem pierwszego wyboru, ale wyniki aktualnych badań zdecydowanie przemawiają za zastąpieniem tego preparatu letrozolem. Metformina stosowana w monoterapii ma ograniczoną skuteczność, jednak w niektórych sytuacjach może mieć zastosowanie jako lek zwiększający insulinowrażliwość. Gonadotropiny w tzw. protokole *step-up* pozostają lekami drugiego wyboru.

Zgodnie z aktualnymi badaniami stymulacja owulacji jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia niepłodności spowodowanej brakiem owulacji.

Słowa kluczowe: brak owulacji, niepłodność, cytrynian klomifenu, letrozol, gonadotropiny, stymulacja owulacji

Gin. Perinat. Prakt. 2017; 2, 1: 1–8

Wstęp

Brak owulacji jest przyczyną niepłodności u 15–25% par [1, 2]. Farmakologiczna stymulacja owulacji stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności u kobiet z zaburzeniami owulacji. Ma ona na celu wywołanie wzrostu pęcherzyka, a następnie uwolnienie dojrzałej komórki jajowej zdolnej do zapłodnienia.

Istnieją dwa mechanizmy działania farmakologicznej stymulacji owulacji:

- modyfikacja uwalniania endogennych gonadotropin preparatami doustnymi;
- bezpośrednia stymulacja receptorów w pęcherzykach za pomocą iniekcji egzogennych gonadotropin.

Kwalifikacja do leczenia

Dokładny wywiad oraz badanie przedmiotowe mogą ujawnić przyczyny braku owulacji. Leczenie niedoczynności tarczycy, hiperprolaktynemii, wrodzonego przerostu nadnerczy lub redukcja masy ciała mogą przywrócić owulację bez konieczności stosowania leków stymulujących wzrost pęcherzyków jajnikowych [3–6].

Stymulacja owulacji nie zwiększa szansy na ciążę, jeżeli niepłodność jest spowodowana czynnikiem męskim, endometriozą, patologią jajowodów lub przedwczesną niewydolnością jajników (POI, *premature ovarian insufficiency*). Podobnie u kobiet z niepłodnością nieokreśloną w analizie badań kontrolowanych opublikowanej w bazie

Cochrane nie wykazano, aby stymulacja owulacji zwiększała szansę na ciążę i urodzenie dziecka w porównaniu z postawą wyczekującą [7]. W związku z tym stymulacja owulacji w powyższych sytuacjach nie jest zalecana [8].

Częstość występowania izolowanego czynnika męskiego wynosi 20%, natomiast w 30–40% przypadków towarzyszą mu inne przyczyny niepłodności [9]. Jednocześnie uzasadnia to konieczność badania nasienia w początkowym etapie diagnostyki niepłodności. Leczenie zaburzeń owulacji nie może być rozpoczęte bez potwierdzenia płodności partnera.

Badanie drożności jajowodów jest powszechnie uznanym standardem w początkowej diagnostyce przyczyn niepłodności. Do czynników ryzyka patologii jajowodów zalicza się: endometriozę, przebyte epizody zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID, *pelvic inflammatory disease*) i operację w miednicy mniejszej. Prawdopodobieństwo wystąpienia patologii jajowodów przy braku czynników ryzyka wynosi 15%. U kobiet do 35. roku życia ze stwierdzonym brakiem owulacji, bez ewidentnych czynników ryzyka według Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej (ASRM, *American Society for Reproductive Medicine*), stymulacja owulacji może być dopuszczalna przez 3–6 cykli bez potwierdzenia drożności jajowodów. Jednak kilkumiesięczna bezskuteczna farmakoterapia w przypadku nieprawidłowości jajowodów (bez ich weryfikacji) może być również odebrana jako postępowanie nieprawidłowe. W przypadku zaniechania wykonania tego badania racjonalne jest szczegółowe omówienie sytuacji z pacjentami z odpowiednią adnotacją w dokumentacji medycznej.

Farmakologiczna stymulacja owulacji

Cytrynian klomifenu

Ponad 55 lat temu Greenblatt i wsp. po raz pierwszy przedstawili wyniki stymulacji owulacji doustnym preparatem o nazwie MRL/41, później znanym jako cytrynian klomifenu [10].

Mechanizm działania. Cytrynian klomifenu należy do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego SERM o właściwościach estrogennych i antyestrogennych. Działanie antyestrogenne polega na konkurencyjnym zahamowaniu wiązania estradiolu z receptorami w podwzgórzu i w przysadce mózgowej. Prowadzi to do zablokowania ujemnego zwrotnego działania endogennego estradiolu. W wyniku zahamowania sprzężenia zwrotnego dochodzi do zwiększenia częstości pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) z podwzgórza, co powoduje zwiększenie wydzielania hormonów folikulotropowego (FSH, *follicular stimulating hormone*) i luteinizującego (LH, *luteinising hormone*) przez przysadkę mózgową. Efektem tego jest

stymulacja wzrostu pęcherzyków i indukowanie wzrostu stężenia LH w okresie okołowoulacyjnym [11]. Powyższy mechanizm działania wyklucza skuteczność cytrynianu klomifenu u kobiet z niewydolnością podwzgórzowo-przysadkową (hipogonadyzmem hipogonadotropowym).

Cytrynian klomifenu ma dość długi okres półtrwania, który w zależności od izomeru (enklomifen i zuklomifen) wynosi od 5 do 21 dni. Może akumulować się w tkance tłuszczowej. Lek jest wykrywalny w organizmie nawet do 6 tygodni po zaprzestaniu terapii [12].

Dawkowanie. Cytrynian klomifenu powinien być stosowany przez 5 dni. Początek terapii przypada na 3.–5. dzień cyklu. Dawka początkowa 50 mg/dobę w przypadku braku reakcji w kolejnym cyklu może być zwiększona do 100–150 mg/dobę. Oporność na cytrynian klomifenu stwierdza się, gdy nie doszło do owulacji po zastosowaniu dobowej dawki 150 mg. Maksymalna dawka dzienna zgodnie z rejestracją leku w Polsce wynosi 150 mg/dobę. Taka sama dawka maksymalna jest dopuszczona przez Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*), jednak Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła dawkę 100 mg/dobę jako maksymalną.

Wyniki leczenia. Cytrynian klomifenu w dawce 50 mg/dobę wywołuje owulację u 52% kobiet, w dawce 100 mg/dobę – u około 60–80% kobiet. Kumulacyjny odsetek ciąż po 3 owulacyjnych cyklach wynosi około 60% [10, 13], a po 6–9 owulacyjnych cyklach – 70–75% kobiet zajdzie w ciążę [14].

Należy jednak pamiętać, że opisywane wyniki leczenia dotyczyły wyselekcjonowanej grupy kobiet, u których brak owulacji był jedyną zidentyfikowaną przyczyną niepłodności.

Różnica pomiędzy odsetkiem wyindukowanych owulacji a odsetkiem ciąż może być spowodowana między innymi antyestrogennym wpływem cytrynianu klomifenu na endometrium, śluz szyjkowy, transport jajowodowy oraz zwiększenie prawdopodobieństwa subklinicznych strat ciąż [15].

Brak ciąży po stymulacji owulacji przez 6 owulacyjnych cykli jest wskazaniem do zmiany strategii leczenia [16, 17]. Rekomendacje ASRM z 2013 roku wskazują, że szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po 35. roku życia, u których brak ciąży po 3–4 owulacyjnych cyklach jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki lub zmiany metody leczenia [18].

Letrozol

Mechanizm działania. Letrozol należy do III generacji inhibitorów aromatazy. Jest powszechnie stosowany w leczeniu raka piersi [19]. W ostatnich latach zdobywa uznanie jako skuteczny preparat do stymulacji owulacji. Letrozol działa przez hamowanie aromatazy – enzymu

konwertującego androgeny (androstendion i testosteron) do estrogenów (estronu i estradiolu). Efektem jest zahamowanie syntezy estrogenów i wywołanie hipostrogenizmu. Stan ten poprzez aktywację osi podwzgórze–prysadka pobudza zwiększone wydzielanie FSH i rozwój pęcherzyka w jajniku. Letrozol w odróżnieniu od cytrynianu klomifenu nie wykazuje działania antagonistycznego na receptory estrogenowe (ER) w endometrium (zmniejszenie szansy na implantację). Poprzez zmniejszenie obwodowego stężenia estrogenów może pobudzać ekspresję ER w macicy. Prowadzi to do szybkiego wzrostu endometrium po rozpoczęciu wydzielania estrogenów [20]. Dodatkowo zahamowanie aromatazy prowadzi do miejscowego nagromadzenia androgenów i zwiększenia ekspresji jajnikowych receptorów dla FSH [21]. Letrozol ma dość krótki okres półtrwania ($t_{1/2} = 45$ godzin). W związku z tym nie wykazuje działania w okresie implantacji i wczesnej ciąży. Objawy uboczne charakterystyczne dla hipostrogenizmu występowały u kobiet stosujących letrozol długotrwale. Nie mają one znaczenia, jeżeli lek jest stosowany tylko przez kilka dni u kobiet z brakiem owulacji [22].

Dawkowanie. Letrozol najczęściej stosuje się przez 5 dni od 3. dnia cyklu w dawkach 2,5 i 5 mg/dobę, rzadziej 7,5 mg/dobę [22].

Wyniki leczenia. Letrozol jest skuteczny u 60% kobiet z brakiem owulacji i opornością na cytrynian klomifenu. W jednym z ostatnio przeprowadzonych wieloośrodkowych podwójnie zaślepionych badań wykazano, że stymulacja owulacji letrozolem jest bardziej efektywna niż cytrynianem klomifenu. W grupie kobiet przyjmujących letrozol 27,5% urodziło dziecko w porównaniu z 19,1% w grupie przyjmującej cytrynian klomifenu. Odsetek ciąż wielopłodowych był mniejszy w grupie kobiet stosujących letrozol. Liczba wad wrodzonych wynosiła 4 vs. 1 (bez istotności statystycznej i poniżej oczekiwanej dla populacji kobiet niepełnych) [23].

W analizie 26 randomizowanych kontrolowanych badań wykazano większą skuteczność letrozolu w porównaniu z cytrynianem klomifenu lub skaryfikacją jajników. Ryzyko ciąży wielopłodowej jest również mniejsze po stymulacji owulacji letrozolem w porównaniu z cytrynianem klomifenu [24].

Gonadotropiny

W 1962 roku po raz pierwszy opisano stymulację owulacji gonadotropinami zakończoną narodzinami dziecka [25]. Na początku gonadotropiny ekstrahowano z moczu kobiet po menopauzie (hMG, *human menopausal gonadotropin*). W związku z dużym zapotrzebowaniem oraz problemami z pozyskiwaniem dużych ilości moczu w 1990 roku opracowano metodę produkcji ludzkiego FSH przez linie komórkowe jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania. Gonadotropiny wywierają bezpośredni wpływ na pęcherzyk w jajniku. Hormon luteinizujący

promuje w komórkach tekalnych konwersję cholesterolu do androstendionu i testosteronu, natomiast FSH indukuje aromatyzację tych androgenów w komórkach ziarnistych do estronu i estradiolu. Oba z powyższych hormonów są niezbędne do wzrostu i dojrzewania pęcherzyka.

Dawkowanie. Obecnie najczęściej stosuje się schemat z dawkami wzrastającymi. Dawka początkowa wynosi 37,5–50 IU dziennie, od 2. dnia cyklu. Po 7 dniach zaleca się przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego i podjęcie decyzji o zwiększeniu dawki o 50% lub utrzymaniu dotychczasowej, jeżeli został przekroczony próg wrażliwości pęcherzyka na gonadotropiny (pęcherzyk dominujący > 10 mm).

Monitorowanie leczenia. Zestawy do samodzielnego oznaczania endogennego piku LH mogą być przydatnym narzędziem określenia czasu spodziewanej owulacji. Pacjentom zaleca się współżycie w dniu oznaczenia LH w moczu i w dniu następnym [26]. Należy mieć na uwadze to, że samodzielne monitorowanie piku LH nie umożliwia określenia liczby pęcherzyków dominujących (ryzyko ciąży wielopłodowej) i ewentualnych nieprawidłowości endometrium.

Stężenie progesteronu w surowicy krwi w środku fazy lutealnej (6–8 dni po spodziewanej owulacji) przekracza 3 ng/ml. Pomiar wiarygodnie retrospektywnie dokumentuje przebytą owulację [27].

Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne (TV-USG, *transvaginal ultrasound*) jest najbardziej popularną metodą kontroli stymulacji owulacji. Cechy prawidłowej reakcji na stymulację owulacji to: obecność pęcherzyka dominującego (średnica > 10 mm), obecność pęcherzyka okołooowulacyjnego (średnica 18–24 mm), pęknięcie pęcherzyka, wzrost objętości płynu w zagłębieniu odbytniczno-macicznym, cechy luteinizacji pęcherzyka i charakterystyczna dla fazy lutealnej przemiana endometrium. Badanie TV-USG jest cennym narzędziem pomagającym wykluczyć możliwe powikłania, takie jak nadmierna reakcja jajników (ryzyko ciąży wielopłodowej), oraz nieprawidłową reakcję na cytrynian klomifenu, na przykład nieprawidłową proliferację endometrium (grubość < 8 mm) [28, 29].

Dojrzewanie komórki jajowej i owulacja

Oocyty są zatrzymane w profazie pierwszego podziału mejotycznego. Stan ten utrzymuje się do momentu, w którym okołooowulacyjny pik LH prowadzi do wznowienia procesu mejozy. Efektem finalnym tego procesu jest redukcja liczby chromosomów i przygotowanie komórki jajowej do zapłodnienia (stadium oocyty w II metafazie). Hormon luteinizujący powoduje również luteinizację komórek ziarnistych oraz pobudzenie i podtrzymanie syntezy progesteronu.

Jeżeli nie ma konieczności planowania współżycia po stymulacji owulacji (możliwość regularnego współ-

życia w okresie płodnym, tj. po stwierdzeniu obecności pęcherzyka wiodącego > 18 mm), rutynowe, sztuczne programowanie czasu dojrzewania komórki jajowej i owulacji nie jest konieczne. Postępowanie takie generuje dodatkowe koszty oraz stres związany z iniekcją.

W przypadku wskazań do zaprogramowania czasu dojrzewania komórki jajowej i owulacji metodą z wyboru jest podanie preparatu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Podobieństwo strukturalne z LH (identyczna podjednostka alfa) powoduje, że hormon ten ma taką samą funkcję jak LH w indukcji dojrzewania komórki jajowej. Jeżeli pęcherzyk ma odpowiednią średnicę (średni wymiar 18 mm), a komórki ziarniste i tekalne cechuje odpowiednia receptywność, to podanie hCG wywoła dojrzewanie komórki jajowej i owulację średnio 38 godzin później. Obserwowany zakres wynosi od 36 do nawet 48 godzin [30]. Ludzka gonadotropina kosmówkowa nie zatrzymuje spontanicznego pikę LH, jeżeli przysadka nie była wcześniej blokowana analogami GnRH. W związku z tym możliwe jest nałożenie endogennego pikę LH na podane wcześniej hCG. Fakt ten wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego. Klirens metaboliczny hCG jest wolniejszy niż LH, dlatego też u około 10% pacjentek hormon ten jest wykrywany w surowicy nawet po 10 dniach od iniekcji.

U pacjentek z prawidłową receptywnością przysadki alternatywą może być wywołanie endogennego pikę owulacyjnego za pomocą iniekcji agonisty GnRH.

Na podstawie metaanalizy obejmującej ponad 2600 pacjentek nie wykazano, aby stosowanie hCG miało wyższość nad detekcją endogennego pikę LH [31]. Podawanie hCG nie ma uzasadnienia klinicznego poza planowaniem inseminacji domacicznej lub u kobiet z niewydolnością układu podwzgórzowo-przysadkowego [32].

Suplementacja fazy lutealnej

Prawidłowa produkcja i uwalnianie progesteronu jest wynikiem prawidłowego pulsacyjnego wydzielania GnRH, która stymuluje wydzielanie LH przez przysadkę mózgową; LH stymuluje produkcję i uwalnianie progesteronu przez ciało żółte [33]. Skrócenie fazy lutealnej i małe stężenia progesteronu mogą być następstwem zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-jajnik w cyklach ze stymulacją owulacji.

Celem stymulacji owulacji jest pobudzenie do wzrostu pęcherzyków w jajniku. W wyniku rozwoju wielu pęcherzyków, a później ciała żółte dochodzi do wyższych niż fizjologiczne stężeń estradiolu i progesteronu w fazie lutealnej. Duże stężenie tych steroidów skutkuje ujemnym sprzężeniem zwrotnym na układ podwzgórze-przysadka i w efekcie hamuje sekrecję LH, który jest niezbędny do produkcji progesteronu przez ciała żółte [34].

Udowodniono korzyści ze stosowania progesteronu po stymulacji owulacji do pozaustrojowego zapłodnie-

nia [27]. Jednak nie ma jednoznacznego konsensusu co do konieczności stosowania progesteronu po stymulacji, w której doszło do wzrostu 1–2 lub 3 pęcherzyków. Możliwość wystąpienia i potencjalny mechanizm niewydolności fazy lutealnej po stymulacji owulacji różni się w zależności od zastosowanych leków.

Cytrynian klomifenu

Działanie cytrynianu klomifenu na podwzgórzowe receptory dla estradiolu hamuje ujemne sprzężenie zwrotne powodowane przez duże stężenia estradiolu. Pobudzenie receptorów wpływa na wzrost częstości wydzielania LH w fazie lutealnej. Efektem tego jest wzrost stężeń estradiolu i progesteronu. Mechanizm ten skutecznie zapobiega niedoborowi progesteronu i niewydolności fazy lutealnej.

W największej opublikowanej w tym roku metaanalizie obejmującej pacjentki leczone metodą inseminacji domacicznej nie udowodniono większego odsetka ciąży po suplementacji progesteronem II fazy cyklu, o ile do stymulacji owulacji stosowano cytrynian klomifenu [35].

Gonadotropiny

W przeciwieństwie do wpływu cytrynianu klomifenu na fazę lutealną stymulacja gonadotropinami z rozwojem 2–3 pęcherzyków i towarzyszący temu hiperestrogenizm powodują uruchomienie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Dochodzi do zahamowania sekrecji LH. Efektem tego może być niewystarczające stężenie progesteronu w fazie lutealnej.

Stosowanie progesteronu w tej grupie pacjentek jest korzystne. Jednak aby uzyskać pozytywny efekt w postaci jednego urodzonego dziecka więcej, suplementację progesteronem musi przyjmować aż 11 pacjentek po stymulacji owulacji gonadotropinami [35, 36].

Inhibitory aromatazy

Potencjalny mechanizm wywołania niewydolności fazy lutealnej po zastosowaniu inhibitorów aromatazy różni się od mechanizmów opisywanych powyżej. Leki z tej grupy (w przeciwieństwie do cytrynianu klomifenu) nie indukują wydzielania endogennego LH po owulacji. Stan ten może promować wystąpienie niedoboru progesteronu, zwłaszcza w przypadku hiperestrogenizmu. Zahamowanie konwersji androgenów do estrogenów powoduje jednak, że stężenia tych ostatnich są mniejsze niż w cyklach stymulowanych gonadotropinami. Prawdopodobieństwo wystąpienia ujemnego sprzężenia zwrotnego i zahamowania sekrecji LH może być więc mniejsze w cyklach stymulowanych letrozolem w porównaniu z cyklami stymulowanymi gonadotropinami.

Jak dotąd brakuje randomizowanych badań obejmujących wystarczająco duże homogenne grupy pacjentek dotyczących zasadności suplementacji fazy lutealnej

po stymulacji owulacji inhibitorami aromatazy. Wyniki badań retrospektywnych [37] lub oceniających szansę na ciążę bez analizy szans na urodzenie dziecka [38] sugerują potencjalne korzyści stosowania progesteronu w tej grupie pacjentek. Suplementacja progesteronem, o ile jest konieczna, powinna rozpocząć się po owulacji. Rutynowe rozpoczęcie suplementacji w 16. dniu cyklu u wszystkich pacjentek bez względu na przebytą owulację może hamować owulację oraz prowadzić do asynchronii endometrium. Efektem tego jest zmniejszenie szans na ciążę.

Adjuwanty

Insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia dotyczy 65–80% pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*). Hiperinsulinemię uważa się za przyczynę rozwoju hiperandrogenizacji u kobiet, która prowadzi do atrezji pęcherzyków jajnikowych, a w konsekwencji do cykli bezowulacyjnych [17]. Metforminę jako doustny lek hipoglikemizujący od wielu lat stosowano jako dodatek do stymulacji owulacji lub w monoterapii u kobiet z PCOS. Z powodu braku jednoznacznych wskazań rutynowe stosowanie metforminy w tej grupie pacjentek budziło kontrowersje [39].

Działanie metforminy polega na hamowaniu glukoneogenezy i glikogenolizy, a także na uwrażliwianiu komórek na insulinę. Ogół procesów wydaje się pośrednio i bezpośrednio korzystnie wpływać na zaburzenia owulacji u kobiet z PCOS.

Wnioski z metaanaliz nie są jednoznaczne. Wyniki licznych prospektywnych, randomizowanych badań nie potwierdziły pozytywnego wpływu metforminy na zwiększenie odsetka żywych urodzeń [32] oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa poronienia u pacjentek z PCOS [40]. W odróżnieniu od powyższych doniesień w najnowszej aktualizacji biblioteki Cochrane dotyczącej metforminy i PCOS stwierdzono, że podawanie metforminy w średniej dziennej dawce 1500 mg przez okres 4–60 tygodni może marginalnie wpływać na odsetek owulacji i przez to poprawiać odsetek urodzeń w porównaniu z placebo [41].

W niektórych badaniach potwierdzono korzyści ze stosowania metforminy u pacjentek z PCOS, u których stwierdzono wcześniej oporność na leczenie cytrynianem kłomifenu. Można rozważyć terapię łączoną (cytrynian kłomifenu z metforminą) w tej grupie kobiet. Jednak pod uwagę należy brać alternatywny schemat stymulacji z zastosowaniem inhibitorów aromatazy. Monoterapię metforminą można rozważyć u pacjentek nieowulujących, u których nie stwierdzono innych przyczyn niepłodności, w przypadku braku możliwości monitorowania stymulacji [32]. Również rekomendacje australijskie dotyczące postępowania u kobiet niepłodnych z PCOS sugerują, że monoterapia metforminą wydaje się być zasadna u pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi ze wskaźnikiem

masy ciała (BMI, *body mass index*) < 30 kg/m². U kobiet z wyższymi wartościami BMI metformina powinna być podawana łącznie z cytrynianem kłomifenu [17].

Nie udowodniono korzyści ze stosowania pozostałych adjuwantów zwiększających insulinowrażliwość, takich jak tiazolidinediony, d-chiro-inositol i myo-inositol, u kobiet z zaburzeniami owulacji. Konieczne są dalsze badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tych preparatów [32, 42].

Leki do stymulacji owulacji a choroba nowotworowa

Ustalenie dokładnej korelacji między rozwojem raka a stosowaniem leków do stymulacji owulacji jest trudne. Wiadomo, że niepłodność sama w sobie jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka jajnika i raka piersi [43, 44].

Wyniki badań opublikowane w poprzednich dekadach były sprzeczne. Niektóre z nich sugerowały zwiększenie ryzyka rozwoju raka u kobiet, które stosowały leki do stymulacji owulacji. Metodologia tych badań miała pewne ograniczenia, ponieważ w grupach kontrolnych znajdowały się kobiety płodne, a badania prowadzono w grupach pacjentek o małej liczebności. Dodatkowo brakowało w nich informacji o przyczynach niepłodności, rodzaju stosowanych leków oraz czasu ekspozycji na lek. Nie były wyeliminowane czynniki zakłócające, takie jak wiek *menarche*, wiek pierwszego porodu, stosowanie antykoncepcji, hormonalna terapia zastępcza oraz przypadki raka jajnika i piersi w rodzinie [45].

Wyniki jednego z badań sugerowały zwiększenie ryzyka rozwoju raka jajnika, o ile cytrynian kłomifenu stosowano dłużej niż 12 miesięcy [46]. Niestety, uwzględniono w nim różne typy histologiczne raka jajnika. Dane pochodzące z duńskiego rejestru narodowego, w którym analizowano zdrowie kobiet stosujących leki do stymulacji owulacji w okresie od 1963 do 1998 roku, nie wykazały zwiększonego ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka jajnika [47]. Opublikowane w grudniu 2016 roku stanowisko ASRM wskazuje na to, że niepłodność sama w sobie jest czynnikiem ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka jajnika, endometrium i raka piersi. Natomiast nie wykazano, aby leki stosowane w leczeniu niepłodności zwiększały to ryzyko.

Obecnie przypuszcza się, że leki stosowane w leczeniu niepłodności mogą w niewielkim stopniu zwiększać ryzyko guzów granicznych jajnika (nie zidentyfikowano korelacji poszczególnych typów leków ze zwiększeniem tego ryzyka). Ryzyko, jeżeli istnieje, jest małe, a guzy graniczne najczęściej wiążą się z dobrym rokowaniem [48].

Do rzadkości należą badania na temat skutków stosowania leków stymulujących owulację u kobiet z mutacją genu *BRCA1/BRCA2*. Ze względu na dużą liczbę pacjentek korzystających z leczenia niepłodności (stymulacji owu-

cji) konieczne są dalsze dobrze zaprojektowane badania uwzględniające różne podgrupy kobiet [49].

Wnioski

Dowody naukowe wskazują, że farmakologiczna stymulacja owulacji jest postępowaniem z wyboru u kobiet z zaburzeniami owulacji, u których nie występują inne czynniki niepłodności. Do leków pierwszego rzutu w stymulacji owulacji należą cytrynian klomifenu oraz letrozol (wskazanie pozarejestacyjne). W kolejnym etapie można rozważyć zastosowanie gonadotropin. Metformina w monoterapii jest wskazana tylko w szczególnych sytuacjach,

natomiast jako adjuwant może poprawić wyniki leczenia w grupie pacjentek opornych na cytrynian klomifenu.

Stymulacja owulacji wydaje się postępowaniem bezpiecznym w aspekcie ryzyka choroby nowotworowej.

Wykazano, że stymulacja owulacji nie zwiększa szansy na ciążę u par, u których stwierdzono: cykle owulacyjne, niepłodność nieokreśloną (idiopatyczną), towarzyszącą endometriozę lub występowanie czynnika męskiego. W tych przypadkach nie zaleca się stymulowania owulacji ze względu na niepotrzebne odraczenie wdrożenia leczenia o udokumentowanej skuteczności.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Abstract

Anovulation affects approximately 15–25% of the infertile population. Ovulation induction is the method for treating anovulatory infertility which aims at the selection of a single follicle. Ovulation induction is restricted to patients with anovulatory infertility. Properly conducted treatment can lead to satisfactory cumulative pregnancy rate. New methods have been developed in the treatment of anovulation during last years. Clomiphene citrate is still the first line drug therapy but current literature favours letrozole. Metformine alone has limited benefit but in some cases there may be a role for this insulin sensitizer. Gonadotropins can be used as second-line treatment in a low-dose step-up regimen. Results from recent studies have been mainly reassuring that ovarian stimulation is safe method of treatment and efficient only in anovulatory infertility.

Key words: anovulation, infertility, clomiphene citrate, letrozole, gonadotrophins, ovulation induction, polycystic ovary syndrome

Gin. Perinat. Prakt. 2017; 2, 1: 1–8

Piśmiennictwo

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991; 56(2): 192–193, indexed in Pubmed: [2070846](#).
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991; 6(6): 811–816, indexed in Pubmed: [1757519](#).
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24(12): 1670–1751, doi: [10.1089/thy.2014.0028](#), indexed in Pubmed: [25266247](#).
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2): 273–288, doi: [10.1210/jc.2010-1692](#), indexed in Pubmed: [21296991](#).
5. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and reproductive function in patients with congenital adrenal hyperplasia: pathophysiology, advances in management, and recent outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44(4): 705–722, doi: [10.1016/j.ecl.2015.07.009](#), indexed in Pubmed: [26568487](#).
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 104(5): 1116–1126, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.018](#).
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1): CD000057, doi: [10.1002/14651858.CD000057.pub2](#), indexed in Pubmed: [20091498](#).
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE) guideline 11: Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline. RCOG press, London 2013.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103(3): e18–e25, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.12.103](#), indexed in Pubmed: [25597249](#).
10. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, et al. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA.* 1961; 178: 101–104, indexed in Pubmed: [13901503](#).

11. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action — a hypothesis revisited. *Fertil Steril.* 1984; 42(3): 331–344, indexed in Pubmed: [6432584](#).
12. Ghobadi C, Amer S, Lashen H, et al. Evaluation of the relationship between plasma concentrations of en- and zuclomiphene and induction of ovulation in anovulatory women being treated with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2009; 91(4): 1135–1140, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.01.058](#), indexed in Pubmed: [18353317](#).
13. Garcia J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1977; 28(7): 707–717, indexed in Pubmed: [872951](#).
14. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(5): 1617–1622, doi: [10.1210/jcem.84.5.5705](#), indexed in Pubmed: [10323389](#).
15. Out HJ, Coelingh Bennink HJ. Clomiphene citrate or gonadotropins for induction of ovulation? *Hum Reprod.* 1998; 13(9): 2358–2361.
16. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77(1): 91–97, indexed in Pubmed: [11779596](#).
17. Evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; Melbourne, 2015. https://jeanhailes.org.au/contents/documents/Resources/Tools/PCOS_evidence-based_guideline_for_assessment_and_management_pcos.pdf.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100(2): 341–348, doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.05.033](#), indexed in Pubmed: [23809505](#).
19. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7(9): 2620–2635, indexed in Pubmed: [11555572](#).
20. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1741–1747, doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4235>.
21. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(8): 2951–2956, doi: [10.1210/jcem.84.8.5929](#), indexed in Pubmed: [10443703](#).
22. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001; 75(2): 305–309, indexed in Pubmed: [11172831](#).
23. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 119–129, doi: [10.1056/NEJMoa1313517](#), indexed in Pubmed: [25006718](#).
24. Franik S, Kremer JAM, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 2015; 103(2): 353–355, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.10.016](#), indexed in Pubmed: [25455536](#).
25. Lunenfeld B, Sulimovici S, Rabau E, et al. L'induction de l'ovulation dans les amenorrheas hypophysaires par un traitement combine de gonadotropins urinaires manopaisiques et de gonadotropins chorioniques. *CR Soc Franc Gynec. CR Soc Franc Gynec.* 1962; 35: 346–356.
26. Robinson JE, Wakelin M, Ellis JE. Increased pregnancy rate with use of the Clearblue Easy Fertility Monitor. *Fertil Steril.* 2007; 87(2): 329–334, doi: [10.1016/j.fertnstert.2006.05.054](#), indexed in Pubmed: [17074329](#).
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103(4): e27–e32, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.12.128](#), indexed in Pubmed: [25681857](#).
28. Gardner DK. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques.* 4th ed. CRC Press, Boca Raton, FL 2012.
29. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139(6): 636–639, indexed in Pubmed: [7211967](#).
30. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, et al. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod.* 1995; 10(12): 3202–3205, indexed in Pubmed: [8822444](#).
31. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007; 87(3): 607–612, doi: [10.1016/j.fertnstert.2006.10.003](#), indexed in Pubmed: [17173907](#).
32. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6): 687–708, doi: [10.1093/humupd/dmw025](#), indexed in Pubmed: [27511809](#).
33. Large MJ, DeMayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 358(2): 155–165, doi: [10.1016/j.mce.2011.07.027](#), indexed in Pubmed: [21821095](#).
34. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14(5): 236–242, indexed in Pubmed: [12826330](#).
35. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.01.011](#), indexed in Pubmed: [28238492](#).
36. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 100(5): 1373–1380, doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.06.034](#), indexed in Pubmed: [23876537](#).
37. Montville CP, Khabbaz M, Aubuchon M, et al. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril.* 2010; 94(2): 678–683, doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.03.088](#), indexed in Pubmed: [19515366](#).

38. Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, et al. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165(2): 249–253, doi: [10.1016/j.ejogrb.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.08.007), indexed in Pubmed: [22940119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22940119/).
39. Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertil Steril.* 2015; 103(3): 583–594, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.01.011](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.011), indexed in Pubmed: [25660647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660647/).
40. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2015; 103(3): 605–611, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.01.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.019), indexed in Pubmed: [25726702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726702/).
41. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD009090, doi: [10.1002/14651858.CD009090.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009090.pub2), indexed in Pubmed: [28118681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118681/).
42. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4565–4592, doi: [10.1210/jc.2013-2350](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350), indexed in Pubmed: [24151290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151290/).
43. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 136(10): 1184–1203, indexed in Pubmed: [1476141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1476141/).
44. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor – a review. *Placenta.* 2008; 29 Suppl B: 169–177, doi: [10.1016/j.placenta.2008.08.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.08.007), indexed in Pubmed: [18790330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790330/).
45. Tomao F, Lo Russo G, Spinelli GP, et al. Clinical use of fertility agents and risk of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26(3): 130–137, doi: [10.1097/GCO.0000000000000067](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000067).
46. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994; 331(12): 771–776, doi: [10.1056/NEJM199409223311204](https://doi.org/10.1056/NEJM199409223311204), indexed in Pubmed: [8065405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8065405/).
47. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *BMJ.* 2009; 338: b249, indexed in Pubmed: [19196744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196744/).
48. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril.* 2016; 106(7): 1617–1626, doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.08.035](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.035), indexed in Pubmed: [27573989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573989/).
49. Diergaarde B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26(3): 125–129, doi: [10.1097/GCO.0000000000000060](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000060).