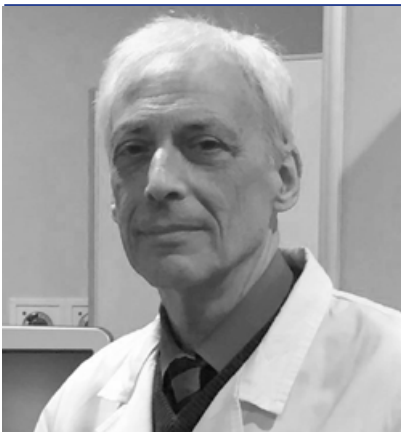


NEPLODNOST A FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÍ MEDICÍNA



MUDr. Maurizio Passafaro,
Lékař-chirurg, specialista v oblasti gynekologie a porodnictví

Abstrakt

Částečná či úplná neplodnost páru je dnes považována za patologický stav reprodukčního systému, který se globálně dotýká miliónů osob. Příčiny neplodnosti je možné hledat ve změně homeostázy na různých úrovních neuro-endokrino-imunitní osy, jež se u různých pacientů projevuje různými znaky a symptomy. Pro určení optimální terapeutické strategie je nezbytné důkladné zhodnocení fyziopatologického a klinického stavu pacienta a přesné dávky hormonů. Cílem léčby je stimulace přirozených neuroendokrinních a hormonálních procesů v pozadí reprodukčních funkcí. Tohoto cíle je v rámci principů medicíny nízkých dávek (Low Dose Medicine, LDM) možné dosáhnout farmakologickým zásahem, který je schopný reaktivovat a uvést do stavu homeostázy osu mezimozek–endokrinní systém–reprodukční systém (hypothalamus-hypofýza-gonády). Terapeutické strategie využívající farmak medicíny nízkých dávek nejsou v protikladu k dalším formám terapie, představují rozšíření terapeutických možností lékaře i pacienta, opírající se o reprodukovatelná, vědecká kritéria a vycházející z nejnovější odborné literatury. Vědecké důkazy hovoří ve prospěch udržitelnosti strategie medicíny nízkých dávek, která je charakteristická svou účinností, bezpečností a příznivým poměrem nákladů/přínosů.

Úvod

Subfertilita a infertilita páru (snaha o otěhotnění po dobu delší dvaceti měsíců) se dnes považuje za poruchu reprodukční funkce, která se globálně dotýká miliónů osob. Velké množství pacientů bez jasné fyziopatologické diagnózy je, často po celé řadě diagnostických procedur, odkázáno na asistovanou reprodukci, již charakterizují standardizované

postupy, neberoucí v potaz typologii a konstituci pacientů.

Na nedostatečné reprodukční funkci se podílí celá řada faktorů a není vždy možné určit jednoznačnou diagnózu. Dnes převládá názor, že neplodnost představuje konečný stav multifaktorové dysregulace, jež se někdy může projevovat jako porucha uvolňování hormonů, jindy jako porucha metabolismu či vznik chronických či subchronických zánětlivých onemocnění.

Na základě mnohaleté klinické praxe a studia dnes již nespočetných odborných prací můžeme postulovat, že příčiny neplodnosti se nacházejí v nerovnováze na některé z úrovní neuro-endokrino-imunitní osy, jež se v závislosti na konstituci pacienta projevuje různými znaky a symptomy. Účelem našich terapeutických snah – po zvážení fyziopatologického a klinického stavu pacienta a jeho hormonálního profilu – byla stimulace přirozených neuroendokrinních a hormonálních funkcí, které podporují reprodukční systém. Tohoto cíle je možné v rámci medicíny nízkých dávek dosáhnout farmakologickým zásahem, který je schopen reaktivovat spontánní regulační a harmonizační působení osy mezimozek–endokrinní systém–reprodukční systém (hypothalamus-hypofýza-gonády).

Nezvolili jsme možnosti nabízené prostředky medicíny nízkých dávek jako protiklad dalších forem terapie, ale jako možné obohacení terapeutických možností, jež mají lékaři k dispozici. Jde o formu terapie s nízkou biologickou a farmakoeconomickou zátěží, která je však jako ostatní formy terapie podepřena vědeckými reprodukovatelnými kritérii a poznatky z odborné literatury.

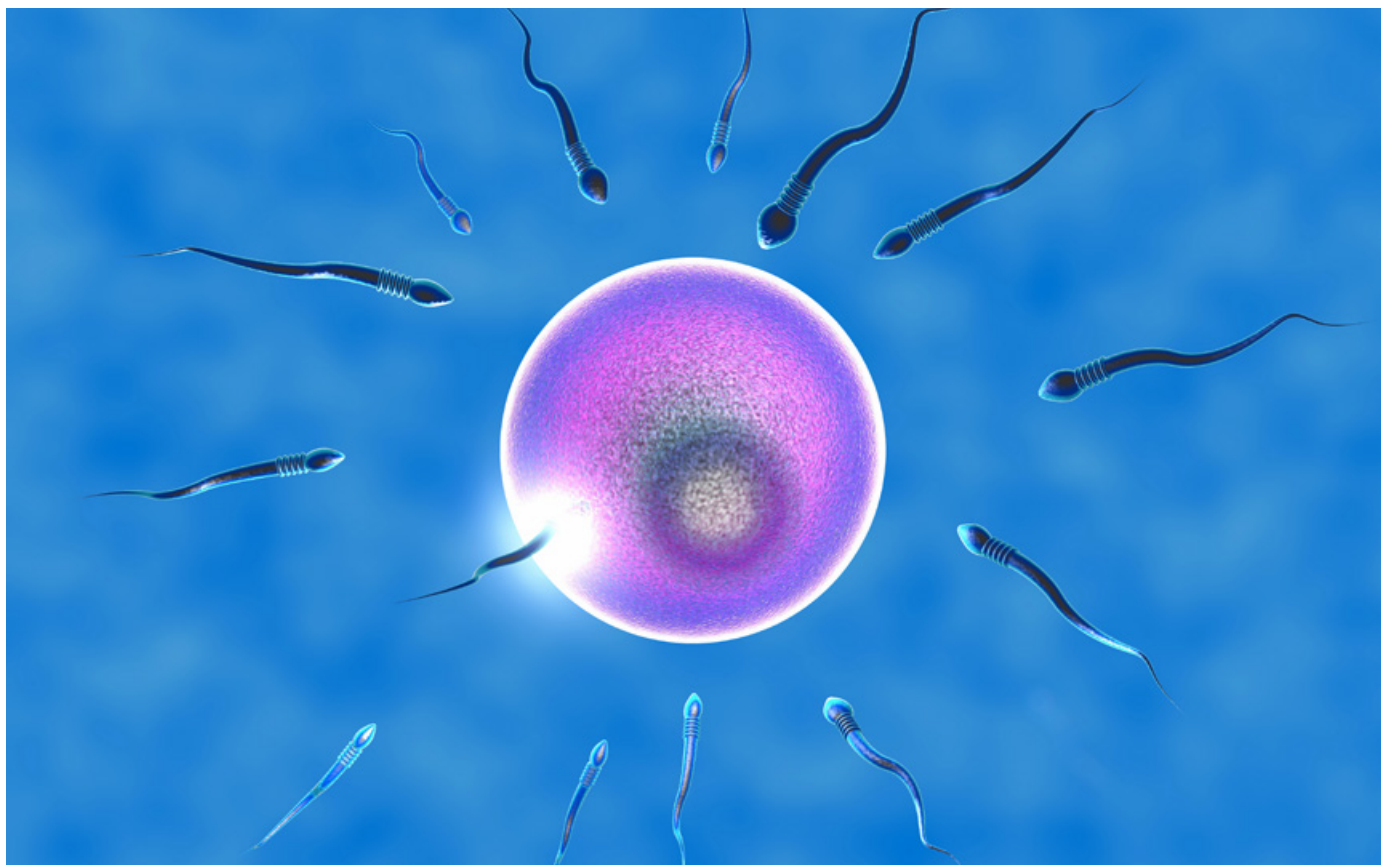
Proč si zvolit přístup LDM?

Medicína nízkých dávek (LDM) spočívá na studiu funkčních poruch pacientů a zaměřuje se především na příčiny, nikoli pouze na symptomy. Terapeutické zásahy se pokoušejí opětovně nastolit rovnováhu systému pomocí modulace funkcí a obnovit biologické funkční rytmy. Medicína nízkých dávek si klade za cíl přeprogramovat neuro-endokrinní systém pomocí těchž biologických molekul, které se podílejí na jeho špatně regulované funkci: neuropeptidů, hormonů, cytokinů, využívaných v nízkých dávkách (low dose) pg/ml či fg/ml.

Nejnovější studie prokázaly existenci rezervních receptorů na povrchu buněk, které se aktivují nízkými koncentracemi ligandů; dochází tak k přenosu informace schopné aktivovat autoregulační mechanismy tím, že aktivuje receptory na buněčných membránách a obnovuje tak funkční mechanismy.

Proč si zvolit podávání luteinizačního hormonu „Low Dose“?

Běžně užívané protokoly během cyklů asistované reprodukce, ať již „dlouhé protokoly“ či „krátké protokoly“, zahrnují proceduru potlačení osy hypofýza-vaječníky pomocí podávání léků obsahujících antagonisty gonadotropin-uvolňujícího hormonu (GnRH), jako je Buserelin, a souběžně či následující stimulace růstu folikulů prostřednictvím administrace exogen-



ního GNH. Tyto procedury jsou velmi drahé a jsou spojeny s rizikem vzniku syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS, zhruba v jednom procentu případů), dochází také k narušení hormonální rovnováhy.

Medicína nízkých dávek využívá účinné látky v koncentracích srovnatelných s koncentracemi receptorů. Tyto látky mají stimulační a regulační účinek, podporují a udržují spontánní aktivitu neuroendokrinního systému. Tento přístup vzbudil zájem vědecké a lékařské obce a byly již publikovány práce zabývající se podáváním gonadotropinu v nízkých dávkách. Martins zjistil, že nahrazení exogenního FSH nízkými dávkami LH v okamžiku zrání folikulů je nejenom levnější, ale snižuje incidenci syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS), aniž by kompromitoval možnost otěhotnění nabízenou standardními protokoly.

Přirozený proces přípravy endometria, stimulovaný progesteronem uvolňovaným díky působení gonadotropinu ze žlutého tělíska, může vyústit v subfertilitu v důsledku nízké hladiny progesteronu, LH či obou. Randomizované studie zjistily, že doplnění léčebných protokolů využívajících antagonisty nízkými dávkami LH vedlo k výrazně vyšší produkci estrogenů, takže se zkrátila nutná doba stimulace vaječnicků.

Bylo rovněž zjištěno, že léčba neplodnosti opakovaná ve více cyklech má tendenci snižovat u pacientek hladinu LH a vede ke zrání stále menšího množství folikulů v jednom cyklu. Snižuje se také ovariální rezerva vyjádřená jako birth rate. Tato data byla publikována v recentních studiích. Review z pera Youssefa M et al. z roku 2016 proto končí doporučením, aby léčba prostřednictvím antagonistů nebyla považována za rutinní postup v procedurách zrání oocytů.

Proč si zvolit podávání melatoninu „Low Dose“?

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) je hormon produkovaný epifýzou především během cirkadiálního období tmy. Hraje klíčovou úlohu ve snižování oxidačního stresu a v ženských reprodukčních funkcích, neboť přispívá k regulaci uvolňování GNRH na úrovni mediánu eminence hypothalamu a ovlivňuje tak osu hypothalamus-hypofýza-gonády. Velký počet studií prokázal jasnou korelaci mezi melatoninem a uvolňováním GNT a tím sexuálních hormonů. Bylo také prokázáno snížené uvolňování melatoninu u žen v pokročilém reprodukčním věku a v případě poruch osy hypothalamus-hypofýza-gonády, což sugeruje možnost exogenního podávání melatoninu ženám, které se léčí na neplodnost.

Melatonin je spojen s růstem hladiny LH během luteální fáze cyklu. Jeho hladina se mění cyklicky, nejvyšších hodnot dosahuje v rané folikulární fázi a v pozdní luteální fázi, nejnižší hodnoty (nadir) dosahuje v periovulární fázi. Je potvrzen také jeho pozitivní vliv na maturaci oocytů a zahníždění embrya; již delší dobu víme o výskytu melatoninu ve folikulární a peritoneální tekutině.

Proč si zvolit podávání cytokinů a protilátek „Low Dose“?

Změny koncentrace interleukinu 1 v peritoneální tekutině a v séru pacientek trpících gynekologickými onemocněními spojenými s neplodností (chronický zánět pánevních orgánů a endometria) byly spojeny s patogenezí a rozvojem klinického a dysfunkčního obrazu. Další studie odhalily poruchy vztahu mezi IL-1 a jeho inhibitorem u neplod-

ných žen, což nasvědčuje, že snížení plodnosti může souviset s narušenou kontrolou interleukinu 1. Byly rovněž pozorovány významné rozdíly v plazmové koncentraci interleukinu 6 u neplodných pacientek a v kontrolní skupině. U neplodných pacientek byla tato koncentrace výrazně vyšší, což podporuje hypotézu, že prozánětlivé cytokiny Th1 typu jsou zapojené do patogeneze primární neplodnosti.

Cytokiny produkované pomocnými (helper) T-lymfocyty jsou zřejmě důležitými regulačními faktory imunitní odpovědi během fáze početí. Změna chování lymfocytů – změna poměru Th1/Th2 lymfocytů – by tak mohla být důležitou příčinou neplodnosti. Matthiesen et al. v práci z roku 2012 doporučuje, aby se v léčbě neplodnosti a patologií rané fáze těhotenství kromě ASA a heparinů bpm braly v potaz také léky schopné regulovat zánětlivou reakci spojenou s mechanismy odmítnutí, zvláště látky regulující rovnováhu populací pomocných T-lymfocytů, jako jsou CSF a interleukin-10.

Kazuistika

Kazuistika zahrnuje třináct pacientek, které se na naši ordinaci obrátily v rozmezí června 2012–prosince 2014 s různými problémy pohlavního ústrojí, jež však spojovala neplodnost a snaha o otěhotnění. Kritériem začlenění byla neplodnost ve shodě s definicí WHO: „nedošlo k otěhotnění po roce pravidelného a nechráněného styku.“ U začleněných pacientek trvala neplodnost 24 a více měsíců (12 případů), v jednom případě 18 měsíců. K zapojení do studie došlo v chronologickém pořadí podle toho, kdy pacientky vyjádřily souhlas s nabízenou terapií. Devět pacientek ze třinácti bylo nuligravidních (69 %), čtyři (31 %) byly dříve těhotné (dvě pacientky jednou, dvě pacientky dvakrát). Z těchto čtyř pacientek:

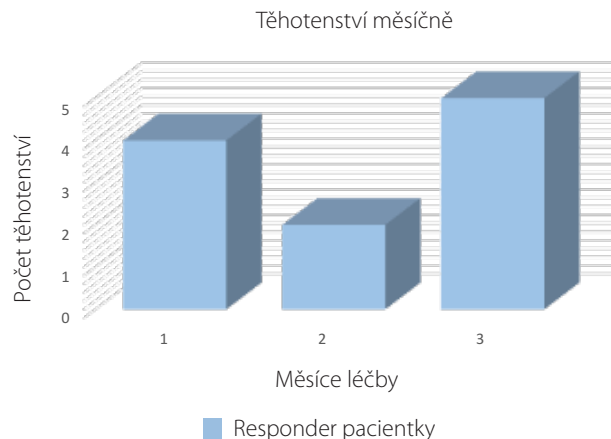
1. pouze u jedné pacientky skončilo těhotenství porodem, druhé těhotenství skončilo spontánním potratem a následujícími 48 měsíci neplodnosti;
2. tři pacientky byly těhotné jednou (dvě) a dvakrát (jedna), všechna těhotenství skončila spontánním potratem v prvním trimestru.

Z třinácti pacientek se tři pokusily o asistovanou reprodukci, z těchto tři dvě byly těhotné do šestého týdne a poté následoval spontánní potrat (viz tab. B), u jedné se zastavil vývoj implantovaného embrya. Tabulky A, B a C zachycují kompletní kazuistiku (A), data nuligravidních pacientek (B) a pacientek s předchozím těhotenstvím (C). Průměrný věk pacientek byl 36 let ($SD \pm 4,08$), v případě nuligravidních žen 35,11 ($SD \pm 3,14$) a 38 ($SD \pm 5,72$) u pacientek s předchozím těhotenstvím. Pouze pět pacientek (38%) bylo pouze neplodných podle definice WHO, osm pacientek (62%) v anamnéze uvedlo jednu či ve dvou případech dvě choroby (viz tab. D).

Krevní testy před terapií, třebaže nebyly standardizované (zvolili jsme totiž počátek léčby) prokázaly sníženou hladinu LH v luteální fázi a u všech pacientek rysy hypoprogesteronémie. Všechny třináct pacientek bylo důkladně poučeno, pacientky souhlasily s léčbou léky v nízkých dávkách (low dose), aktivovanými technikou SKA (Sequential Kinetic Activation, Sekvenční kinetická aktivace, GUNA S. p. a., Milán, Itálie). Tato forma terapie vychází z principů fyziologické regulační medicíny (FRM), zakotvených v odborné literatuře. Terapie byla naplánována na pět měsíců. Neprovedli jsme žádné studie partnerů pacientek a požádali jsme je, aby se vystříhali specifických léků. Tři partneri z třinácti se léčili s vysokým tlakem (dva brali Enalapril 20 mg, jeden Nebivololo 5 mg).

Terapeutický protokol

Použitá terapie zahrnovala podávání léků v nízkých dávkách v podobě ústních kapek:



- **GUNA-Melatonin 4 CH kapky:** 15 kapek per os večer – kontinuální terapie.
- **GUNA-LH D6 kapky:** 10 kapek per os od 5. do 10. dne cyklu; 20 kapek per os od 10. do 25. dne cyklu.
- **GUNA-Interleukin 10 4 CH kapky:** 10 kapek per os obden.
- Následovně, místo Guna-Interleukin 10:
- **GUNA-Anti-IL 1 4CH kapky:** 10 kapek per os obden.

Volba cut-off po pěti měsících odpovídá potřebě umožnit srovnání s fyziologicko-klinickým parametrem, jímž je přirozená míra plodnosti odpovídající 20% těhotenství měsíčně v normálně fertlní populaci (vycházíme ze studií Everse J. a Habbema J.). V souladu s tímto parametrem se v normálně fertlní populaci za pět měsíců dosáhne 100% případů gravidity. Protože v případě asistované reprodukce je 25% incidence úspěchu v jednom cyklu, populace podstupující proceduru asistované reprodukce by teoreticky do čtyř měsíců mohla dosáhnout 100% případů gravidity. Vyhodnocovali jsme zvolenou terapii s ohledem na průměrnou dobu jejího trvání až do úspěchu (responder, těhotenství) nebo neúspěchu (non responder, pacientka neotěhotněla). Pozorování jsme ukončili na konci pátého měsíce, jenž odpovídá 100% případů gravidity v normálně fertlní populaci.

Výsledky

Cílem studie bylo vyhodnocení úspěšnosti otěhotnění, průměrné doby trvání léčby a srovnání tohoto parametru s teoretickými výsledky v normálně fertlní populaci (NFP) a s výsledky asistované reprodukce (obvykle se uvádí 20% a 25% v každém cyklu).

Z třinácti případů:

- ve dvou (non responder), odpovídajících 25%, nebyly snahy o otěhotnění během pěti měsíců studie úspěšné;
- v jedenácti (responder), odpovídajících 85%, byly snahy o otěhotnění během pěti měsíců studie úspěšné.

Tabulky E a F zachycují celkové výsledky a detaily kazuistiky.

Z jedenácti responder pacientek:

- 6 porodilo na konci těhotenství (dva císařské řezy, jeden si pacientka zvolila sama, jeden byl z důvodu cervikální dystokie, čtyři spontánní porod);
- 1 pacientka spontánně potratila v šestém týdnu těhotenství;
- 4 těhotenství stále ještě trvají.

Vzhledem k rozdělení podle typu choroby v tabulce D dvě non responder pacientky spadají do podskupiny Neplodnost, dvě do podskupiny Další choroby. Tabulka G popisuje výsledky rozdělení podle druhu choroby a zachycuje procentuální zastoupení responder pacientek a průměrnou dobu trvání léčby.

Diskuse

Malý počet sledovaných případů zařazuje tuto studii do oblasti Case Report. Musíme však uznat, že srovnáme-li výsledky u tohoto vzorku pacientek s ohledem na prevalenci, incidenci a průměrný čas léčby s přirozenou mírou plodnosti a průměrnou úspěšností asistované reprodukce, objeví se výsledky, které by nás měly přimět hlouběji se zabývat zvolenou formou léčby a ipso facto principy fyziologické regulační medicíny.

Průměrná doba léčby, zahrnující dvě non responder pacientky, byla 2,69 měsíců (SD ± 1,7). Jedenáct responder pacientek však otěhotnělo do třetího měsíce léčby (viz obr. 1). V prvním měsíci terapie otěhotněly čtyři pacientky, dvě v druhém měsíci, pět potom v třetím měsíci. Dvě non responder pacientky pokračovaly v neúspěšně v léčbě až do pátého měsíce. V termínech prevalence je možné výsledky vyjádřit následujícím způsobem: 31 % v prvním měsíci, 46 % v druhém a 85 % v třetím měsíci terapie. Když srovnáme prevalenci těhotenství pomocí terapie nízkými dávkami s odpovídajícími prevalencemi asistované reprodukce (AR) a s přirozenou mírou plodnosti (PMP), pozorujeme ve třetím měsíci statisticky významný procentuální rozdíl vypovídající ve prospěch léčby nízkými dávkami (viz tab. H).

Statistická významnost

Výpočet průměrné doby trvání terapie nízkými dávkami s výsledkem 2,69 (SD ± 1,7) nám umožňuje další srovnání s asistovanou reprodukcí

a přirozenou mírou plodnosti: v této průměrné době se podařilo dosáhnout maxima počtu těhotenství, vyjádřeného 85 % případů.

Vezmeme-li v úvahu teoretickou incidenci těhotenství během asistované reprodukce a podle PMP20-22 odpovídající 25 % a 20 % případů na jeden cyklus a měsíc, je možné spočítat prevalenci těhotenství odpovídající průměrné době trvání terapie nízkými dávkami, čili 2,69 měsícům. Srovnání prevalence podle terapie nízkými dávkami, asistované reprodukce a PMP je uvedeno v tabulce I a obrázku 3.

Ve srovnání s prevalencí 85 % případů těhotenství během terapie nízkými dávkami s průměrnou dobou trvání T = 2,69 měsíců, jsou prevalence v rámci asistované reprodukce (AR) a vyjádřené přirozenou mírou plodnosti (PMP) – 67% a 54% – statisticky významně nižší (p = 0.0015 v případě AR a p = 0.0004 v případě PMP).

Závěr

Cílem uvedené kazuistiky nebylo vytváření napětí mezi jednotlivými terapeutickými možnostmi léčby neplodnosti, ale spíše zhodnocení statistické významnosti nového terapeutického přístupu, který má podporu v odborné literatuře a prokazuje svou klinickou platnost. Výsledky naší práce, třebaže jsou omezené malým počtem zapojených subjektů a statistickou konfrontací s extrapolovanými daty nezískanými experimentálně, by přesto měly být východiskem dalších rozsáhlejších výzkumů využití terapie nízkými dávkami v léčbě neplodnosti. Výsledky výzkumu vědecké udržitelnosti terapie s nízkými či nulovými dopady na pacienta (vyjádřenými v termínech nežádoucích účinků) a s dobrým poměrem cena/terapie, by se mohly obrátit ve prospěch celé lékařské vědy a zvláště pacientů, kteří by měli neustále být ve středu zájmu lékařů.

Tabulky a obrázky

Tabulka A. Pacientky podstupující léčbu

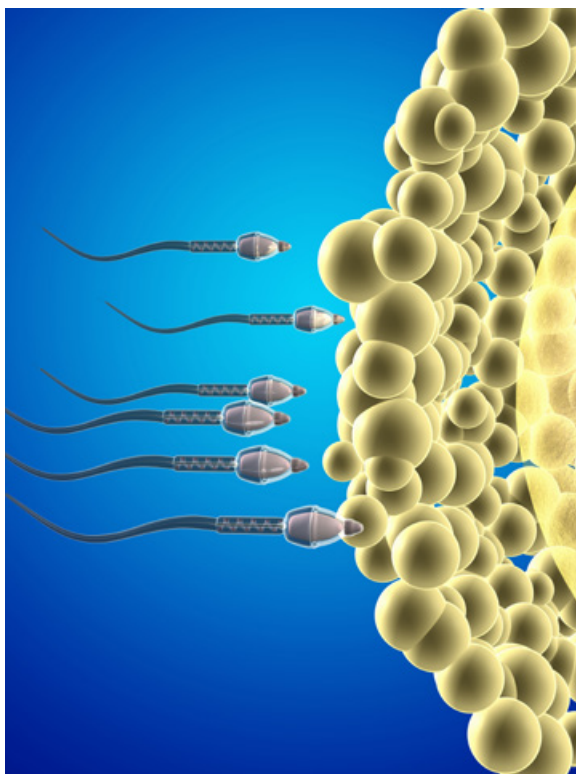
Pacientka	Věk	Choroba	Předchozí těhotenství	Porody	Spontánní potraty	Asistovaná reprodukce
1 RK	36	Endometrióza	0	0	0	Ne
2 CB	36	Rakovina prsu	1	0	1	Ano
3 AC	41	Neplodnost	0	0	0	Ano
4 ZL	37	Hyperprolaktinémie	0	0	0	Ne
5 FE	31	Hypotyreóza, hyperprolaktinémie	1	0	1	Ne
6 RE	31	Dysmetabolismus	0	0	0	Ne
7 RM	31	Neplodnost	0	0	0	Ne
8 BL	41	Sekundární neplodnost	2	1	1	Ne
9 LN	35	Endometrióza	0	0	0	Ne
10 MA	36	Neplodnost	0	0	0	Ne
11 SV	33	Neplodnost	0	0	0	Ne
12 HO	44	Opakované potraty	2	0	2	Ano
13 CA	36	Endometrióza	0	0	0	Ne
Průměrný věk 36,00, SD ± 4,08						

Tabulka B. Pacientky bez předchozího těhotenství

Pacientka	Věk	Choroba	Předchozí těhotenství	Porody	Spontánní potraty	Asistovaná reprodukce
1 RK	36	Endometrióza	0	0	0	Ne
3 AC	37	Neplodnost	0	0	0	Ano
4 ZL	31	Hyperprolaktinémie	0	0	0	Ne
6 RE	31	Dysmetabolismus	0	0	0	Ne
9 LN	36	Endometrióza	0	0	0	Ne
10 MA	33	Neplodnost	0	0	0	Ne
11 SV	44	Neplodnost	0	0	0	Ne
13 CA	36	Endometrióza	0	0	0	Ne
Průměrný věk 35,11, SD ± 3,14						

Tabulka C. Pacientky s předchozím těhotenstvím

Pacientka	Věk	Choroba	Předchozí těhotenství	Porody	Spontánní potraty	Asistovaná reprodukce
2 CB	36	Rakovina prsu	1	0	1	Ano
5 FE	31	Hypotyreóza, hyperprolaktinémie	1	0	1	Ne
8 BL	41	Sekundární neplodnost	2	1	1	Ne
12 HO	44	Opakované potraty	2	0	2	Ano
Průměrný věk 38,00, SD ± 5,72						



Tabulka D. Neplodnost a choroby

Počet případů	Choroba	Zastoupení (%)
5	Neplodnost	38
3	Endometrióza	23
3	Endokrinopatie	23
1	Vícečetné potraty	8
1	Rakovina prsu	8

Tabulka E. Procentuální rozdělení reakce na léčbu a průměrná doba léčby

Druh reakce	Počet	V procentech
Responder (těhotenství)	11	85 %
Non responder	2	15 %
Doba léčby	Průměrná	SD
Celková	2,69	± 1,70
Responder	2,09	± 0,94
Non responder	5,00	± 0,00

Tabulka F. Detailní výsledky kazuistiky

Pacientka	Věk	Choroba	Měsíců léčby	Cytokiny	Výsledek	Výsledek těhotenství
1 RK	36	Endometrióza	3	IL-10	Těhotenství	Porod
2 CB	36	Rakovina prsu	3	IL-10	Těhotenství	Porod
3 AC	41	Neplodnost	1	IL-10	Těhotenství	Porod
4 ZL	37	Hyperprolaktinémie	2	IL-10	Těhotenství	Porod
5 FE	31	Hypotyreóza, hyperprolaktinémie	3	IL-10	Těhotenství	Porod
6 RE	31	Dysmetabolismus	6	IL-10	Žádný	Žádný
7 RM	31	Neplodnost	1	IL-10	Těhotenství	Spont. p. 6 týden
8 BL	41	Sekundární neplodnost	6	IL-10	Žádný	Žádný
9 LN	35	Endometrióza	1	Anti-IL 1	Těhotenství	Porod
10 MA	36	Neplodnost	3	Anti-IL 1	Těhotenství	Trvá
11 SV	33	Neplodnost	2	Anti-IL 1	Těhotenství	Trvá
12 HO	44	Opakované potraty	3	Anti-IL 1	Těhotenství	Trvá
13 CA	36	Endometrióza	1	Anti-IL 1	Těhotenství	Trvá
Průměrná doba (měsíce) 2,69 (včetně non respo.), SD ± 1,70						

Tabulka H. Srovnání prevalencí terapie nízkými dávkami (TLD), asistované reprodukce (AR) a podle přirozené míry plodnosti (PMP)

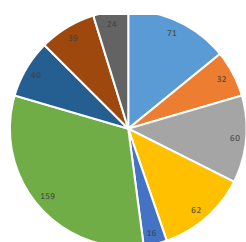
Trvání léčby (měsíce)	Prevalence TLD	Prevalence AR	Prevalence PMP	TLD vs. AR	TLD vs. PMP
1	31 %	25 %	20 %	0,052	0,03
2	46 %	50 %	40 %	0,002	0,001
3	85 %	75 %	60 %	0,001	0,0001

Tabulka I. Srovnání prevalencí v době T = 2,69 měsíců

Průměrná doba léčby (měsíce)	Prevalence TLD	Prevalence AR	Prevalence PMP	TLD vs. AR	TLD vs. PMP
2,69	0,85	0,67	0,54	p = 0,0015	p = 0,0004

Obrázek 2. Srovnání prevalencí

Prevalence těhotenství
Srovnání terapií a PMP

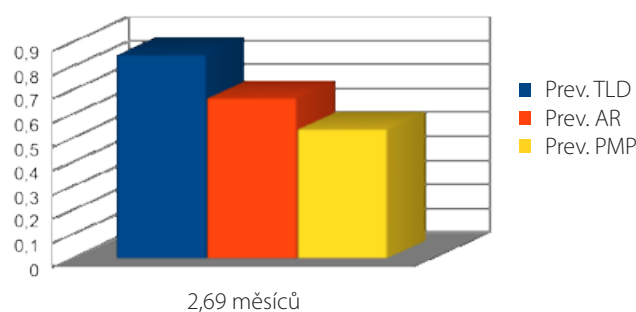


• Angis revue • Edukafarm - Farmi News • Pharma News • Praktické lékárenství • Svět Farmacie

• Časopis českých lékárníků • Medical Tribune • Pharma Profit • Remedia

Měsíce terapie

Obrázek 3. Srovnání prevalencí v době T = 2,69 měsíců



Míra prevalence