

## AKTUELNE TEME

## CURRENT TOPICS

**ANTAGONISTI GONADOTROPNOG RILIZING HORMONA -Gn-RH****Gonatropin-realisingin hormone-Gn-RH antagonists****KONTROLISANA HIPERSTIMULACIJA JAJNIKA - ASISTIRANA REPRODUKCIJA**

**Sreten Bila**, Akademija medicinskih nauka SLD i **Jovan Bila**, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

**KRATAK SARŽAJ**

**A**ntagonisti Gn-RH koriste se u stimulaciji jajnika kod postupaka asistirane fertilizacije. Njihova primena je indikovana u prevenciji prevremenih LH talasa kod pacijentkinja kod kojih je preduzeta kontrolisana stimulacija jajnika. Njihova primena je kontraindikovana u slučajevima postojanja preosetljivosti na Gn-RH, bubrežne insuficijencije, trudnoće i laktacije.

Preparati antagonista primenjuju se jedanput dnevno, potkožno, počinjući od šestog dana primene FSH. Stimulacija sa FSH se započinje drugog ili trećeg dana menstruacionog ciklusa. Optimalna doza antagonista, Ganirelix-a, odnosno Orgalutrana je 0.25 mgr. Primenjuje se do dana kad je utvrđeno prisustvo dovoljnog broja folikula odgovarajuće veličine. Klinički ishod primene antagonista u potpunosti je odgovarajući u pogledu broja jajnih ćelija, fertilizacije i kvaliteta embriona.

**ANTAGONISTI GONADOTROPNOG RILIZING HORMONA -GN-RH**

**A**ntagonisti gonadotropnog rilizing hormona (Gn-RH) koriste se u poslednje vreme u postupcima stimulacije jajnika. Korišćenje ovih preparata u praksi je pokazalo određena preimุćstva.

Aktivna supstanca preparata antagonista Orgalutrana-a (Organon, Holandija) i Antagon™ (SAD) je Ganirelix, dok Cetroid-a (Asta, Nemačka i Serono, Švajcarska) je Centrorelix.

Ganirelix je sintetski dekapeptid dobijen zamenom aminokiselina na položajima 1,2,3,6,8 i 10 u molekuli Gn-

RH. Molekulska težina ovog sintetskog dekapeptida iznosi 1570,4. Molekula Ganirelix-a poseduje snažno antagonističko dejstvo u odnosu na Gn-RH, sa veoma izraženim afinitetom vezivanja za receptore u odnosu na Gn-RH u prednjem režnju hipofize. Taj afinitet vezivanja za receptore u odnosu na Gn-RH je 9 puta veći.

**FIZIČKO HEMIJSKE KARAKTERISTIKE**

U pogledu svojih fizičko-hemijskih karakteristika Ganirelix ispoljava sledeće osobine:

- Veoma izraženu rastvorljivost u vodi,
- Visoku stabilnost,
- Veoma izražen afinitet vezivanja za receptor i minimalno oslobođanje histamina prilikom njegove primene.

**INDIKACIJE ZA PRIMENU ANTAGONISTA GN-RH**

Primena antagonista Gn-RH je indikovana u prevenciji prevremenih LH talasa kod pacijentkinja kod kojih je preduzeta kontrolisana hiperstimulacija jajnika (KOH), što je slučaj kod primene tehnika asistirane reprodukcije.

**KONTRAINDIKACIJE**

Kontraindikacije za primenu antagonista čine: preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji sastojak ovih, preosetljivost na Gn-RH ili bilo koji analog Gn-RH, ili stanje sa izraženom insuficijencijom bubrežne funkcije, kao i trudnoća i laktacija.

Inerakcija sa drugim medikamentima nije ispitana.

Neželjeni efekti kao što su lokalna reakcija kože, glavobolja i mučnina, sreću se u preko 1 % slučajeva, dok druge propratne pojave, kao što su vrtoglavica i slabost, javljaju se u manje od 1 % slučajeva.

## MEHANIZAM DEJSTVA

U pogledu dejstva, antagonisti se u potpunosti razlikuju u odnosu na agoniste. Antagonisti blokiraju Gn-RH receptore i na taj način odmah izazivaju prestanak delovanja Gn-RH, supresivni efekat na izlučivanje gonadotropina FSH i LH, bez ispoljavanja „flare up“ efekta kao i bez donje regulacije, što se ispoljava kod primene agonista.

S obzirom da deluje odmah, faza primene lekova kod postupaka asistirane fertilizacije, posebno kod in vitro fertilizacije (IVF) je skraćena od četiri na manje od dve nedelje, uz manju količinu gonadotropina koji su potrebni za tretman. Ceo postupak se odigrava u jednom ciklusu. Sprečavaju se prevremeni LH talasi, a reducirane su i komplikacije kao što je sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS). Stepen supresije gonadotropina je zavisan od doze primjenjenog Gn-RH antagonistika. U toku kontrolisane hiperstimulacije jajnika (KOH-a), primena Gn-RH antagonista je potrebna u toku kratkog perioda stimulacije, kada postoji verovatnoća da će doći do prevremenih LH talasa. Prema tome, manja celokupna doza FSH je potrebna za postupak stimulacije, pošto je korišćen Gn-RH antagonist. Prekid tretmana sa antagonistima Gn-RH dovodi do brzog oporavka osovine hipofiza-gonade.

## NAČIN PRIMENE

Antagonisti Gn-RH se primenjuju potkožno, jedanput dnevno, počinjući primenu istih 6.-og dana prime- ne FSH. Stimulacija sa FSH se započinje drugog ili trećeg dana menstruacijskog ciklusa. Najčešće primenjivani preparati u kombinaciji sa antagonistima su preparati rekombinovanog FSH (rFSH) kao što su Puregon ili GonalF. Najoptimalnija doza Ganirelix-a, odnosno Orgalutran-a je 0.25 mgr. Dnevni tretman sa Orgalutran-om se produ-

žava do dana kada je utvrđeno prisustvo dovoljnog broja folikula jajnika koji su ogovarajuće veličine. Vreme između poslednje injekcije Orgalutran-a i primene humanog horionskog gonadotropina (HCG) ne bi trebalo da prelazi 30 časova, jer može doći do pojave prevremenih talasa.

Pri punciji folikula, pod kontrolom ultrazvuka, kod postupaka IVF, ukoliko je stimulacija sprovedena u kombinaciji sa antagonistima, dobija se nešto manji broj jajnih ćelija, ali je opseg fertilizacija i embriotransfера sličan kao kod primene agonista Gn-RH. Primena antagonista ne utiče na opseg ostvarenih trudnoća. Prekid tretmana sa antagonistima Gn-RH dovodi do brzog uspostavljanja normalnih nivoa FSH i LH, koji se vraćaju na normalan nivo u toku 48 časova.

Primena manjih količina medikamenata i skraćivanje trajanja tretmana kao i pojava manjih komplikacija, povećava pristupačnost terapije kod IVF, što je konformno je za pacijenta.

Podaci dobijeni praćenjem trudnoća kao i rođene dece nakon primene Orgalutran-a, ne ukazuju na porast rizika od kongenitalnih anomalija u poređenju sa dugim protokolom Gn-RH agonista.

## ZAKLJUČAK

Tretman sa primenom antagonista u poređenju sa Gn-RH agonistima pokazao je sledeće:

- Kraće trajanje tretmana u odnosu na Gn-RH analoge
- Kraće trajanje stimulacije
- Manja količina potrebnih preparata rekombinovanog FSH za stimulaciju (Puregon-a oko 300 IU)
- Brži rast folikula u toku prvih dana stimulacije sa Puregon-om
- Po veličini, folikuli su nešto manji sa manjim stvaranjem estradiol-a
- Pri aspiraciji, dobija se nešto manji broj jajnih ćelija
- Opseg fertilizacije i opseg dobijenih embriona dobrog kvaliteta je sličan kao kod primene agonista Gn-RH
- Klinički ishod je dobar u pogledu broja i kvaliteta ovocita, opsega fertilizacije, broja i kvaliteta embriona, opsega implantacija trudnoća.

**LITERATURA**

1. The European Orgalutran Study Group, G. Borm and B. Mannaerts: Treatment with the gonatropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is efective, safe and convenient: results of controlled, randomized, multicentre trial, Human Reproduction, volumen 15, broj 7, str. 190-1498, 2000 g.
2. P. Devroey: Gn-RH antagonists set to shorten drug phase in IVF, Report on the Latin American Profertility Expert Meeting, Cancun, Mexico, November 10-13, 1999
3. Demirel L. C., Weis JM., Polack S., Unlu C., Diedrich K., Ortmann O.: Effect of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix on cyclic adenosine monophosphate accumulation of granulosa-lutein cells, Fertil. Steril. 2000 Nov. 1; 74 (5): 1001-1007
4. Mettrel L., Brandenburg K.: Cetroide confirmatory trial of cetrorelix/0.25 mg in 26 women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone for IVF, ICSI and embryo transfer, Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2000; 27 (2): 103-105
5. Gillies PS., Faulds D., Balfour JA., Perry CM.: Ganirelix, Drugs 2000 Jan; 59 (1): 107-111

**Rad je primljen 11. 12. 2008.**