

A person wearing a beige, textured robe is sitting on a bed with white linens. They are holding a clear glass of water in their right hand and a small pile of white, round pills in their left hand. The scene is softly lit, creating a calm and intimate atmosphere.

Imunoterapija

Mogućnosti lečenja imunološki uslovljenih poremećaja plodnosti

Kod otprilike 10% pacijentkinja u centrima za asistiranu reprodukciju pronalazi se neka od imunoloških nepravilnosti koja može biti povezana sa nemogućnošću začeća i/ili održavanja trudnoće. Na mnoge od tih imunoloških poremećaja možemo terapijski da utičemo, čime povećavamo šanse za začeće i uspešan tok trudnoće.

Terapijska imunointervencija se mora zasnivati na dostavljenoj anamnezi, kliničkoj slici i rezultatima ispitivanja. Propisivanje imunološke terapije nasumično ili sistemom "šta bismo još mogli da probamo" je svakako pogrešno. S druge strane, uvek se leče ljudi, a ne laboratorijski nalazi. Jednako je pogrešno automatski započeti imunointervenciju na osnovu samo jednog ili jednokratno utvrđenog laboratorijskog odstupanja, ukoliko ne postoje drugi dokazi o poremećaju imunološkog sistema.

U nastavku prilažemo kratak pregled terapijskih postupaka koje primenjujemo na našoj klinici prilikom lečenja imunoloških uzroka poremećaja plodnosti.



MUDr. Karin Černá

Doktorica za kliničku imunologiju
i alergologiju



Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su i dalje najefikasniji i najčešće korišćeni imunomodulatorni lekovi. Njihova primena omogućava regulaciju broja belih krvnih zrnaca (leukocita i limfocita), smanjenje proizvodnje proupalnih citokina, regulaciju funkcija niza enzima i propustljivosti krvnih sudova za važne aktore upala, te smanjenje stvaranja nepravilnih antitela.

U reproduktivnoj imunologiji kortikosteroide koristimo u vidu tableta ili injekcija u sledećim slučajevima

- ✓ pri dokazanom nepravilnom i/ili prekomernom broju leukocita u krvi ili sluzokoži materice, koji svojim delovanjem ometaju spajanje spermatozoida i jajne ćelije ili implantaciju embriona u matericu;
- ✓ prilikom neželjene upalne reakcije;
- ✓ pri potrebi za suzbijanjem stvaranja nepravilnih auto/antitela.

Dozu, formu lekova i trajanje terapije uvek određuje imunolog uz znanje karaktera imunološkog poremećaja i u skladu sa njegovim intenzitetom i tokom.

Primena kortikosteroida može biti problematična kod žena sa dijabetesom, visokim krvnim pritiskom, izraženim stepenom gojaznosti, upalnim bolestima želuca, ozbiljnim poremećajima koagulacije krvi, teško lečivim poremećajem očnog pritiska ili teškim depresivnim stanjima.

Doze kortikosteroida koje se koriste u reproduktivnoj imunologiji obično su male

ili srednje, zbog čega je lečenje povezano s vrlo niskim rizikom od nastanka neželjenih reakcija. Ukoliko se pojave, mogu uključivati povećanu sklonost ka infekcijama, promene raspoloženja, glavobolje ili eventualne otoke povezane s nepravilnim balansiranjem natrijuma i vode u organizmu.

Uz kortikosteroide, lekar može propisati lekove za zaštitu želuca od iritacije, vitamin D i kalcijum za zaštitu kostiju i zuba, ili tablete s kalijumom i magnezijumom.

Intralipidi

Reč je o sterilnim masnim emulzijama koje sadrže sojino ulje i lecitin. Mešavina različitih nezasićenih masti deluje na imuni sistem vrlo brzo, posebno na funkcije belih krvnih zrnaca.

U reproduktivnoj imunologiji intralipidi se koriste prvenstveno u situacijama kada je potrebno brzo i efikasno potisnuti neželjene reakcije NK ćelija (natural killers) i T-limfocita.

To su magistraliter pripremljene infuzije koje lekar propisuje za konkretnu pacijentkinju i koje se pripremaju neposredno pre primene. Ovo je jedan od razloga zašto se intralipidi primenjuju u precizno planiranim začećima, posebno u vezi s embriotransferima. Važno je napomenuti da imunomodulatorni efekat intralipida zavisi od njegove doze i koncentracije, kao i da se prva infuzija

preporučuje pre porasta nivoa progesterona u krvi. Iz tog razloga, u terapiji intralipidima koristimo proverene šeme doziranja, pri čemu se prva infuzija obično daje dovoljno rano pre embriotransfera. Tokom trudnoće, intralipidi se mogu primenjivati u razmacima od jedne do tri nedelje, ali njihova upotreba postaje manje značajna od drugog trimestra trudnoće.

Intralipidi se primenjuju intravenskom infuzijom koja traje oko 1,5 sat. Terapija je veoma bezbedna i dobro podnošljiva. Međutim, intralipidi se ne smeju davati osobama alergičnim na soju, jaja ili kikiriki, a njihova primena može biti problematična kod žena sa ozbiljnim poremećajem metabolizma masti ili teškim oboljenjem jetre.

Imunoglobulini

Radi se o lekovima proizvedenim iz plazme velikog broja davalaca krvi. Sadrže različita antitela klase IgG protiv širokog spektra štetnih agenasa, zbog čega se nazivaju i polispecifičnim. Njihovo delovanje na imuni sistem je raznovrsno, a u reproduktivnoj imunologiji posebno se koristi njihov uticaj na sazrevanje i povećanje broja regulatornih T-limfocita (Treg), koji su glavni imunološki garanti uspostavljanja tolerancije fetusa od strane majčinog imunog sistema.

Ovi lekovi su derivati krvi i njihova terapija je vrlo finansijski zahtevna. Osim toga, imaju stroga ograničenja u pogledu propisivanja. To znači da je njihovo pokriće

iz javnog zdravstvenog osiguranja moguće samo za nekoliko specifičnih dijagnoza. U reproduktivnoj imunologiji njihova primena može se razmotriti kod žena s ponovljenim spontanim pobačajima ili neuspešnim implantacijama kvalitetnog embriona, pod uslovom laboratorijski dokazane poremećene funkcije ćelijskog imuniteta. Druga grupa su žene sa nedovoljnom proizvodnjom sopstvenih važnih imunoloških faktora (npr. antitela).

Polispecifični imunoglobulini se primenjuju putem intramuskularnih injekcija, potkožnih ili intravenskih infuzija.

Inhibitori fosfodiesteraze

To su lekovi koji, između ostalog, smanjuju stvaranje embriotoksičnih supstanci u belim krvnim zrnima. U reproduktivnoj imunologiji se koriste prvenstveno u slučajevima kada poremećaj ćelijskog imuniteta ne možemo ili ne smemo lečiti kortikosteroidima, ili kada je njihov efekat nedovoljan. Najčešće se koristi pentoksifilin. Ovaj lek se vrlo dobro podnosi. Među neželjenim efektima se mogu javiti sniženje krvnog pritiska i s tim povezane blage tegobe, poput glavobolje.



Hidroksihlorokin

Hidroksihlorokin je lek koji je prvobitno razvijen za lečenje malarije. Trenutno se najviše koristi prvenstveno u lečenju autoimunih bolesti, kao što su reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematosus, i spada u grupu protireumatskih lekova. Ovaj lek utiče na imuni sistem na nekoliko načina: smanjuje aktivnost imunoloških ćelija, posebno T-limfocita, suzbija proizvodnju proinflamatornih citokina i utiče na funkciju enzima i receptora koji su uključeni u imunološki odgovor.

Hidroksihlorokin može biti deo lečenja imunološki izazvanih poremećaja plodnosti, naročito kod žena koje imaju autoimune bolesti ili povećan rizik od imunoloških komplikacija tokom trudnoće. Kod žena sa autoimunim bolestima, poput lupusa ili

antifosfolipidnog sindroma, hidroksihlorokin može pomoći u smanjenju rizika od komplikacija tokom trudnoće, uključujući pobačaj ili preeklampsiju. Neke studije sugerišu da hidroksihlorokin može poboljšati rezultate kod žena koje se podvrgavaju asistiranoj reprodukciji tako što smanjuje imunološke reakcije koje mogu ometati implantaciju embriona. Kod žena sa hroničnim upalama, hidroksihlorokin može pomoći u smanjenju aktivnosti upale i poboljšanju uslova u materici za uspešnu trudnoću.

Iako efekat ovog leka dolazi tek nakon nekoliko nedelja, on je smatran vrlo bezbednim, obično je veoma dobro podnošljiv i ne izaziva ozbiljnije nuspojave.

Ostali lekovi

Niskomolekularni heparini

U saradnji sa hematologom, za modulaciju imunološkog odgovora mogu se koristiti niskomolekularni heparini. To su injekcije koje utiču na zgrušavanje krvi. Kada se koriste u tzv. profilaktičkim dozama, tj. kao prevencija nastanka krvnih ugrušaka, mogu imati dodatni imunomodulatorni efekat – povoljno utiču, na primer, na tzv. komplementarnu kaskadu. Terapija heparinom primenjuje se kod pacijentkinja sa autoimunim oboljenjima i pozitivnim antifosfolipidnim antitelima, pri čemu njegovo korišćenje može smanjiti broj ranih gubitaka trudnoće i pojavu preeklampsije.

Acetilsalicilna kiselina

Već dugo je poznata po svojim protivupalnim svojstvima. Pored toga, povoljno utiče na ravnotežu lokalnih enzima i hormona, štiteći krvne sudove koji snabdevaju plod od stvaranja ugrušaka i upala. Koristi se kod žena sa antifosfolipidnim sindromom i efikasna je u prevenciji preeklampsije kod žena sa visokim ili srednjim rizikom od ove bolesti, ukoliko se terapija započne pre 16. nedelje trudnoće.



Vitamin D

Spada u vitamine rastvorljive u mastima. Međutim, prema najnovijim saznanjima, radi se o hormonu sa raznovrsnim delovanjem, koji ima ključnu ulogu u regulaciji imunog sistema. Njegova dovoljna količina na mestu implantacije embriona neophodna je za pravilnu ravnotežu imunoloških komponenti koje štite embrion od nepovoljnih uticaja okoline. Vitamin D je takođe važan za pravilan razvoj krvnih sudova placente – njihova disfunkcija se može ispoljiti u kasnijim fazama trudnoće i dovesti do preeklampsije i drugih komplikacija u trudnoći.

Metformin

Metformin je lek namenjen lečenju dijabetesa tipa 2. Međutim, nalazi primenu i kao pomoćni lek kod poremećaja ovulacije usled sindroma policističnih jajnika (PCOS). Posebno kod žena sa PCOS-om i viškom kilograma, lekari koriste i protivupalni efekat metformina. Gojaznost je stanje koje podstiče zapaljenje, a upravo je upala jedan od faktora koji utiče na plodnost gojaznih žena. Međutim, metformin ne koristimo samostalno kao imunomodulator.

Naš tim trenutno NE KORISTI određene lekove za lečenje poremećaja plodnosti, iako se pacijentkinje ponekad raspituju o njima na osnovu preporuka drugih (često inostranih) klinika ili informacija sa internet foruma i diskusija.

- **Terapijska monoklonska antitela, odnosno biološki lekovi:** razlog za nekorišćenje je pre svega nesrazmera između visokog rizika od neželjenih efekata i potencijalne koristi ove terapije. Međutim, ukoliko je biološka terapija uvedena zbog hronične autoimune bolesti (idiopatski zapaljenski proces creva, multipla skleroza, reumatoidni artritis i slično), pridržavamo se preporuka odgovarajućeg specijaliste. Za mnoge biološke lekove već postoje čvrsti i jasni dokazi o njihovoj bezbednosti kako tokom pokušaja začeća, tako i u trudnoći.
- **Faktori rasta:** razlog za nekorišćenje je ponovo nedostatak dovoljnih dokaza za njihovu primenu i rizik od neželjenih efekata.
- **Takrolimus:** iz istih razloga kao i za dve gore navedene grupe lekova.
- **Imunizacija partnerovim belim krvnim zrnima:** od ove metode se već odavno odustalo na globalnom nivou zbog njene neefikasnosti i rizika od reakcija preosetljivosti.
- **Azatioprin:** radi se o veoma efikasnom leku za lečenje različitih poremećaja imuniteta, koji je pritom bezbedan i tokom trudnoće, jer ne prolazi u krvotok ploda. Međutim, njegov efekat na imunitet se ispoljava tek nakon nekoliko meseci, pa ga iz tog razloga ne koristimo za uticaj na imunološke faktore neplodnosti. Ukoliko žena duže vreme uzima azatioprin za lečenje autoimunih bolesti (na primer Kronove bolesti) ili nakon transplantacije, lek ostavljamo u terapiji.



Jeste li spremni da napravite prvi korak?

Ako ste spremni, zakažite svoj prvi termin na našoj klinici.

Naši koordinatori vam mogu ponuditi sastanke uživo, putem telefona ili video poziva. Dostupni smo tokom uobičajenog radnog vremena, u terminu koji vam odgovara.

Zakažite konsultacije sa jednim od naših specijalista za plodnost



Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/sr
info@europeivf.com
+420 257 225 751

**Ako imate bilo kakvih pitanja,
slobodno nas kontaktirajte.**



You dream. We care.