

Labā mākslīgās apaugļošanas klīniska ārstēšana - ESHRE ziņojums

VISPĀRĒJĀ INFORMĀCIJA

2008. gada jūnijs

Attīstītajā pasaulē aizvien vairāk sāk dominēt neauglība. Šo problēmu veicina grūtniecības atlikšana, liekā svara pieaugums un seksuāli transmisīvās slimības. Eiropas Parlaments apzināja šo tendenci un 2008. gada februārī aicināja dalībvalstis "nodrošināt pāriem tiesības gūt universālu pieeju mākslīgajai apaugļošanai". Tā rezultātā, lai novērstu reproduktīvās sistēmas traucējumus, pieaug vajadzība pēc medicīniskas palīdzības.

ESHRE (Eiropas cilvēka reprodukcijas un embrioloģijas asociācija) kā Eiropas reproduktīvās medicīnas un bioloģijas profesionāļu institūcija, pateicoties tās biedriem ir nodrošinājusi pāriem, kuriem nav bērnu, vislabāko aprūpi saistībā ar viņu neauglības problēmu, tajā pat laikā garantējot, ka viņi netiek pakļauti liekam riskam vai neefektīvai ārstēšanai. ESHRE uzskata, ka neauglības ārstēšanai jābūt balstītai uz līdzsvarotu labākā pieejamā risinājuma izvēli, kuras ietvaros tiek ņemta vērā gan efektivitāte, gan drošība. ESHRE atbalsta uzlabojumus medicīnas un laboratoriju praksē un, pateicoties tās izglītojošām aktivitātēm un treniņiem, veicina augstas kvalitātes medicīnisko aprūpi un laboratoriju procedūras. ESHRE mērķis ir aprakstīt šajā ziņojumā labas klīniskās ārstēšanas praksi mākslīgās apaugļošanas jomā, atsaucoties uz pamatotu profesionāļu perspektīvu.

Labas klīniskās ārstēšanas pamata iezīme ir pieejamība. Ārstēšana, kas sniedz pārbaudītus, labus rezultātus, ir jāpadara viegli pieejamu visā Eiropā – neatkarīgi no pacienta ienākumiem vai dzīvesvietas. Kompensāciju politikai ir būtiska ietekme uz reproduktīvās medicīniskās aprūpes izmantošanu; kompensāciju iztrūkums rada šķēršļus tiem, kam nepieciešama ārstēšana. Atsevišķajām ES dalībvalstīm ir jānodrošina valsts finansētu veselības aprūpi, ieskaitot, bet ne tikai - mākslīgās apaugļošanas tehnoloģijas, piemēram, intrauterīnā inseminācija (IUI), ārpusķermeņa apaugļošana (*in vitro fertilization* - IVF) un intracitoplazmatiska spermatozoīdu injekcija (ICSI).

Ir pierādījies, ka 84 % pāros, kuri pārtrauc izmantot pretapaugļošanās līdzekļus un kuriem ir regulāras seksuālas attiecības, sievietei grūtniecība iestājas gada laikā, atlikušajos 8% - otrā gada laikā. Tas nozīmē, ka precīzas auglības noteikšanas mērķis ir konstatēt pārus, kuriem visdrīzāk medicīniska iejaukšanās nebūs nepieciešama. Ņemot vērā, ka negrībēta bērnu neesamība bieži vien ir psiholoģisku barjeru rezultāts, ir nepieciešams nodrošināt atbilstošas konsultācijas par visiem medicīniskajiem, psiholoģiskajiem un sociālajiem jautājumiem. Ja tās tiks nodrošinātas līdz ar pamatotiem pierādījumiem, pāriem tiks dota iespēja pieņemt saistībā ar viņu nākotnes reproduktivitāti un aprūpi, ko vēlas saņemt, labi pārdomātus lēmumus.

Pāriem, kuru pārbauzu rezultāti liecina par problēmām, ilgāka kavēšanās nav attaisnojama un ir jāpiedāvā ārstēšana. Tas var ietvert sevī arī ieteikumus mainīt dzīves veidu, ēšanas ieradumus, atmests smēķēšanu un izvairīties no stresaina darba. Iespējams var būt nepieciešama arī medicīniska ārstēšana ar zālēm, ovulācijas indukcija, ķirurģiska iejaukšanās, apaugļošana, IVF, ICSI un oocītas vai

spermas donācija (dažkārt pēc kriogēnas saldēšanas). Agrāk mākslīgās apaugļošanas modernās tehnoloģijas bija saistītas ar augstu risku: olnīcu hiperstimulācijas sindroms, trombembolija, (augsta riska) daudzaugļu grūtniecības, ķirurģiskas komplikācijas. *ESHRE* ietvaros atbildība par augstas kvalitātes pacientu aprūpi ir veicinājusi maigāku metožu attīstību IVF jomā, pamudinājusi fakultatīvu viena embriju ievietošanu, veicinājusi saldēšanas programmu uzlabošanu un atteikšanos no agresīvām ķirurģiskām procedūrām par labu minimāli agresīvām ķirurģijas metodēm.

Lai nodrošinātu atbilstošu mākslīgās apaugļošanas uzraudzību gan kvalitātes, gan kvantitātes ziņā, ir būtiski, lai ikgadējie ziņojumi par veidiem, efektivitāti, drošību un riskiem – atbilstoši *ESHRE* noteiktajiem principiem - būtu publiski pieejami.

Uzticamai, atbildīgai bezbērnu pāru aprūpei līdz ar pieeju neauglības ārstēšanai ir jābūt *ESHRE*, pacientu organizāciju un ES politiķu vienotajam vispārējam mērķim.

IEVADS

Neskatoties uz starptautiski paustiem aicinājumiem saistībā ar aizsargpasākumiem un jau pastāvošo pieeju atbilstoši ārstēšanai, neauglība joprojām ir ievērojama attīstītās pasaules problēma (Apvienotās Nācijas, 1994. gads). Pēdējos gados pieaugošais neauglības skaits vismaz daļēji ir skaidrojams ar dzīvesveida faktoriem, piemēram, aptaukošanās un smēķēšana, un ļoti liels skaits seksuāli transmisīvo slimību, piemēram, hlamīdijas. Papildus tam ļoti bieža attīstītās pasaules parādība ir pirmās grūtniecības atlikšana (Eiropas Kopienu Komisija, 2005. gads, Eiropas Kopienu Komisija, 2006. gads), arī tādējādi var tikt izraisīta olšūnu novecošana un ar to saistītā neauglība.

Grūtnības, ko pieredz daļa cilvēku saistībā ar pieeju atbilstošām konsultācijām un ārstēšanai nesen ir apzinājis arī Eiropas Parlaments, kas 2008. gada 21. februārī pieņemtajā rezolūcijā "aicina tādēļ dalībvalstis nodrošinātu pāriem tiesības gūt universālu pieeju mākslīgajai apaugļošanai" (Eiropas Parlaments, 2008. gads).

Kopumā vērtējot, tiek netieši norādīta un apsvērta ārstēšanas ar mākslīgās apaugļošanas tehnoloģiju (ART) nepieciešamība (*ESHRE EIM* dati).

ESHRE kā Eiropas reproduktīvās medicīnas un bioloģijas profesionāļu institūcijas mērķis ir nodrošināt, lai pacienti visā Eiropā saņemtu labāko iespējamo ārstēšanu un netiktu pakļauti liekam riskam. Tas nozīmē, ka piedāvātajai ārstēšanai ir jābūt balstītai uz labākajiem pieejamajiem, pārbaudītajiem pierādījumiem, ņemot vērā efektivitāti un drošību. *ESHRE* uzdevums ir arī atbalstīt medicīniskās prakses uzlabojumus un veicināt klīnisko, ķirurģisko un laboratoriju procedūru drošību un kvalitāti. Par pamatprincipu *ESHRE* uzskata reproduktīvās medicīnas un bioloģijas profesionāļu iespēju izmantot visu dzimumšūnu un embriju bioloģisko potenciālu. Šādā kontekstā *ESHRE* uzskata, ka ir būtiski, lai starp valsts lēmumiem atbalstīt mākslīgo apaugļošanu un finansiālajām un reglamentējošajām stratēģijām, kas ietekmē nodrošināmā pakalpojuma kvalitāti, pastāvētu koherence.

Šī ziņojuma mērķis ir aprakstīt labas klīniskās ārstēšanas principus noteiktu mākslīgās apaugļošanas jomu ietvaros, balstoties uz pamatotu profesionālu perspektīvu. Tādas būtiskas mākslīgās apaugļošanas jomas kā problēmas implantācijas laikā un agra

grūtniecība, ieskaitot ķirurģiju, apzināti nav iekļautas šajā dokumentā.

PIEEJAMĪBA

Pamata bāze mākslīgās apaugļošanas nodrošināšanā ir dažādo ārstēšanas veidu viegla pieejamība. Vēl pašreizējā pieredze liecina, ka kompensāciju politika var būtiski ietekmēt mākslīgās apaugļošanas ārstēšanas pieejamību un izmantošanu un ka medicīnisko kompensāciju trūkums var kļūt par šķērslī mākslīgās apaugļošanas izmantošanai. Lai nodrošinātu labu neauglības ārstēšanu, atsevišķām valstīm vajadzētu nodrošināt pieeju valsts finansētai mākslīgajai apaugļošanai – reālistiskā, savlaicīgā un uzticamā veidā. Visām valstīm vajadzētu būt gatavām apstiprināt, ka tās spēj nodrošināt valsts programmu, kas atbilstu faktiskajam mākslīgās apaugļošanās nepieciešamības līmenim, un tām jāīstojas lieki negaidot, jo pretējā gadījumā tiek negatīvi ietekmēti veiksmīgas ārstēšanas rādītāji.

AUGLĪBAS PROBLĒMU IZMEKLĒŠANA

Cilvēkiem, kurus satrauc viņu auglība, ir jātiek informētiem, ka vispārēji sabiedrībā 84 % pāros, ja tie pārtrauc izmantot pretapaugļošanās līdzekļus un viņiem ir regulāras seksuālās attiecības, sievietēm grūtniecība iestājas gada laikā. Papildus viņiem jātiek informētiem, ka sievietes auglība ar gadiem pazeminās. Sievietēm un vīriešiem ir jātiek informētiem arī par alkohola, tabakas un ķermeņa svara (pārāk zema svara vai liekā svara) negatīvo ietekmi uz auglību, un sagatavošanās konsultācijās un aprūpē ir jākoncentrējas uz riska menedžmentu un grūtniecību, vērtējot katru gadījumu individuāli. Pāriem, kuriem pēc gada regulāru seksuālo attiecību bez aizsarglīdzekļiem sievietei nav iestājusies grūtniecība, ir jāpiedāvā papildus klīniskas izmeklēšanas, ieskaitot spermas analīzi un ovulācijas novērtēšanu.

Atbilstoša hormonāla izmeklēšana ir jāpiedāvā, ja ir ovulācijas traucējumu pazīmes. Spermas analīze ir jāveic atbilstoši *WHO* un *ESHRE* sastādītajiem ieteikumiem. Papildus testi, ieskaitot klīnisko androloģisko izmeklēšanu, ir ieteicami, ja konstatētas nenormālības.

Spermas analīzes un ovulācijas vērtējuma rezultātiem ir jābūt zināmiem pirms tiek veikta olvadu caurlaidības pārbaude. Sievietēm, kurām iespējamas pavadošās slimības, ieteicams piedāvāt laparoskopiju, lai vienlaikus varētu izmeklēt un ārstēt jebkāda veida olvadu vai iegurņa patoloģijas. Olnīcas var izmeklēt, veicot vaginālo ultraskaņas izmeklēšanu. Atsevišķos gadījumos var būt ieteicama histeroskopija.

Pamatojoties uz izmeklēšanu rezultātiem, katram pārim ir jāsaņem informāciju, kas satur vērtējumu par viņu iespējām, ka grūtniecība iestājas spontāni, un grūtniecības iestāšanās iespējām, ja tiek veiktas dažādas ārstēšanas metodes. Šai informācijai ir jātiek nodrošinātai tādā veidā, lai tā būtu pieejama arī cilvēkiem ar īpašām vajadzībām, piemēram, fiziskiem, kognitīviem un sensoriskiem traucējumiem, un tiem, kuri nerunā attiecīgās valsts valodā.

INFORMĒŠANA UN KONSULTĒŠANA

Pacientiem ir jābūt iespējai pieņemt lēmumus saistībā ar viņu aprūpi un ārstēšanu, kas balstīti uz pamatotiem pierādījumiem. Šiem lēmumiem ir jātiek uzskatītiem par lēmuma pieņemšanas procesu integrālo daļu. Verbālai informācijai ir jāpapildina rakstisko un/vai audio-vizuālo, ieskaitot informāciju par citām iespējām, piemēram,

adopciju. Vēl būtu apzināmi arī kontakti ar neauglības ārstēšanas atbalsta grupām.

Ņemot vērā, ka negribēta bērnu neesamība bieži vien ir psiholoģisku barjeru rezultāts, ir nepieciešams nodrošināt atbilstošas konsultācijas par visiem medicīniskajiem, psiholoģiskajiem un sociālajiem jautājumiem. Konsultācijām ir jābūt katra centra programmas daļai, un tās ir jāveic ārstiem, medmāsām un/vai profesionāliem konsultantiem.

Konsultācijas ir jāpiedāvā pirms izmeklēšanas un ārstēšanas, to laikā un pēc tam, neatkarīgi no tā, kāds ir procedūru rezultāts, un pacientus ir jāinformē, ka vīrieša un/vai sievietes stress var ietekmēt attiecības un negatīvi ietekmēt seksualitāti.

OVULĀCIJAS INDUKCIJA

Ovulācijas indukcijas mērķis ir atjaunot auglību anovulatorām sievietēm. Tā ir piedāvājama, ņemot vērā arī citus aspektus, piemēram, vīrieša vai iegurņa veselība, svars vai ēšanas traucējumi, stress vai pārāk liela fizisko nodarbību slodze. Tas nozīmē, ka pirms ovulācijas indukcijas piedāvāšanas ir jāveic vismaz vīrieša spermās analīze un klīniskajai vēsturei atbilstoša olvadu caurlaidības pārbaude.

Ja nepastāv bažas par iegurņa vai olvadu veselību, tad iespējams pirms olvadu caurlaidības pārbaudes ir ieteicams veikt trīs olvadu indukcijas ciklus.

Ja tiek konstatēti ovulācijas traucējumi, tiek piedāvāta etioloģijai atbilstoša ārstēšana:

1. Sievietēm ar augstu vai zemu ķermeņa masas indeksu (BMI) vispirms ir jāpiedāvā konsultāciju saistībā ar ēšanas ieradumiem vai stresu. Tas ir būtiski arī tām sievietēm, kas cieš no policistiskā olnīcu sindroma, kā rezultātā ovulācija norit, zaudējot svaru.
2. Klomifēna citrāts joprojām ir prioritāri piemērojamā medikamentozā ārstēšana, un to var lietot līdz pat 12 mēnešiem. Pacientus ir jāinformē, ka pastāv neliels risks, ka iestājas daudzaugļu grūtniecība. Anovulatorām sievietēm ar policistisko olnīcu sindromu un kuru BMI >25, kurām ārstēšana ar klomifēnu nav sniegusi vēlamo rezultātu, var papildus piedāvāt metformīnu.
3. Gonadotropīna terapija ir piemērota sievietēm, kurām nav ovulācija vai kurām nepalīdz anti-estrogēna terapija (klomifēna citrāts), vai kurām ir hipotalāma funkciju traucējumi. Pēdējai grupai piemērota ir arī pulsveida luteinizējošo hormonu atbrīvojošo hormonu (LHRH) iedarbība, un parasti tā ir saistīta ar zemāku daudzaugļu grūtniecības risku. Tomēr ikvienam centram, kas veic ovulācijas indukciju ar gonadotropīnu, ir jābūt aprīkojumam pastāvīgai uzraudzībai ar ultraskaņu un šādu ciklu uzraudzības ekspertīzei.
4. Sievietēm, kurām ir hiperprolaktinēmija, pēc vairogdziedzera pārbaudes un jebkādu anomāliju novēršanas būtu jāpiedāvā ārstēšana ar dopamīna agonistiem, piemēram, bromokriptīnu vai kabergolīnu.

INTRAUTERĪNĀ INSEMINĀCIJA (IUI)

Kaut arī IUI pieskaitāma pie "maigajām" mākslīgās apaugļošanas procedūrām, to jāveic ar lielu rūpību atbilstoši noteiktajiem kritērijiem. Pirms veikt IUI - ir jāveic olvadu

caurlaidības un spermas kvalitātes pārbaude.

Literatūrā pastāv vispārēji vienprātība par to, ka ir lielāka iespēja gūt panākumus, ja maigi olnīcu stimulāciju un nobriešanu veicina maksimāli divām vai trim folikulām. Tomēr procesu ir jāuzrauga ar ultraskaņu un veicot hormonālo analīzi. Ja nobriedušas ir vairāk nekā trīs folikulas, procedūra ir jāpārtrauc. Kaut arī olnīcu stimulēšana var palielināt grūtniecības rādītājus, tomēr tas var norītēt arī, riskējot, ka iestājas daudzaugļu grūtniecība.

Vairumā gadījumu grūtniecība iestājas pirmo sešu ciklu laikā. Jebkurā gadījumā procedūru skaits nedrīkstētu pārsniegt deviņus ciklus. Kad tiek noteikts IUI programmas ilgums, ir jāņem vērā sievietes vecums, lai nodrošinātu, ka pēc nepieciešamības tiek veikta kompleksāka ārstēšana.

ĀRPUSĶERMEŅA APAUGĻOŠANA (IN VITRO FERTILISATION - IVF)

Bilaterāla olvadu necaurlaidība ir pamata indikācija IVF veikšanai. Citas indikācijas ietver sevī apšaubāmu olvadu caurlaidību, endometriozi, nelielas spermu pazīmju izmaiņas, neizskaidrojamu neauglību vai neveiksmīgus iepriekšējos ovulācijas indukcijas vai IUI ciklus. IVF ir jāpiedāvā, kā primāro ārstēšanās iespēju vecāka gada gājuma sievietēm, neatkarīgi no neauglības iemesliem. Parasti IVF nevajadzētu piedāvāt, ja pastāv atsevišķas spermas nenormālības vai pēc vairākiem iepriekšējiem neveiksmīgiem apaugļošanas mēģinājumiem.

INTRACITOPLAZMATISKA SPERMATOZOĪDU INJEKCIJA (ICSI)

ICSI ir iespējamais ārstēšanas veids, ja konstatētas dažas spermas nenormālības vai arī ir bijuši neveiksmīgi apaugļošanās mēģinājumi, izmantojot standarta IVF. Ir jānorāda, ka ICSI nav labākais ārstēšanas veids sieviešu patoloģiju gadījumos, piemēram, vāja olnīcu reakcija vai neveiksmīgas iepriekšējās implantācijas.

KRIOĢĒNĀ SALDĒŠANA

Ņemot vērā, ka IVF/ICSI ārstēšanas laikā parasti tiek iegūti papildus embriji, embriju kriogēnai saldēšanai būtu jābūt pieejamai kā integrētai neauglības ārstēšanas daļai. Veiksmīgas kriogēnās saldēšanas programmas izveide palielinās kopējo dzimstības rādītāju pieaugumu un padarīs arī atsevišķa embrija ievietošanu par efektīvāku iespēju. Pieaugot fakultatīvu atsevišķu embriju transfēra ciklu skaitam, būs vairāk labas kvalitātes embriji pieejami kriogēnai saldēšanai. Kriogēnā saldēšana padara šos embrijus ne tikai pieejamus nākotnē izmantošanai pārim, bet var būt arī lietderīga, lai izvairītos no olšūnu hiperstimulācijas riska.

DAUDZAUGĻU GRŪTNIECĪBA

Visbiežāk sastopamā mākslīgās apaugļošanas komplikācija ir daudzaugļu grūtniecība. Saldzinot ar vienaugļa grūtniecību, to gadījumā ievērojami pieaudzis mātes saslimstību un mirstības skaits. Dvīņu gadījumi ir saistīti ar lielāku skaitu perinatālām komplikācijām. Arī risks, ka jaundzimušajiem var būt neiroloģiskas problēmas, ieskaitot cerebrālo trieku, ir lielāks nekā pie vienaugļa grūtniecības. Dvīņu grūtniecības pieaugoši tiek uzskatītas par nopietnu mākslīgās apaugļošanas komplikāciju – gan pārim, gan jaundzimušajiem un arī sabiedrībai.

Multiplu dzemdību skaita samazināšanos iespējams regulēt tikai, samazinot ievietoto embriju skaitu. Šo ierobežojošo embriju ievietošanas politiku var akceptēt kā vienīgo līdzekli, lai novērstu augsta riska daudzaugļu grūtniecības. Kaut arī divu embriju ievietošana novērša trinišu grūtniecības, dvīņu grūtniecības joprojām veido vairāk kā ~25% no visām dzemdībām pēc tam, kad ir ievietoti divi embriji agrā attīstības stadijā, vai vairāk kā ~35%, ja ievietotas divas blastocistas.

VIENA EMBRIJA IEVIETOŠANAS POLITIKA

Viena embrija ievietošana (*Single embryo transfer* - SET) atsevišķām pacientu grupām tiek ieteikta kā vienīgais efektīvais līdzeklis, lai samazinātu dvīņu grūtniecību skaitu. Viena no diviem pieejamajiem labas kvalitātes embrijiem ievietošana var ievērojami samazināt dvīņu grūtniecību skaitu. Fakultatīva SET īstenošana ir iespējama tikai sadarbībā ar augstas kvalitātes laboratorijām un labām kriogēnās saldēšanas programmām.

Principiem, kas noteiktu, kuriem pacientiem ir piemērojama fakultatīva SET, būtu jāietver sievietes vecumu, iepriekšējo IVF/ICSI ciklu skaitu un embrija kvalitāti.

Nesenie novērošanas pētījumi liecina par diezgan mazveiksmīgiem rezultātiem, kad ir bijis pieejams tikai viens embrijs, un par labiem rezultātiem, kad ievietošanai viens embrijs ir izvēlēts fakultatīvi.

Sistemātisks *Cochrane* pārskats par pēc nejaušības principa veiktajiem pētījumiem liecina, ka, salīdzinot ar divu embriju ievietošanu (*double embryo transfer* - DET), pēc fakultatīvas SET samazinās dzīvu dzemdību skaits svaigos IVF/ICSI ciklos. Tomēr, apvienojot SET ar labas kvalitātes saldēšanas programmu un turpmāko viena sasaldēta-atkausēta embrija aizvietošanu, ir iespējams sasniegt tādu pašu dzīvu dzemdību līmeni, kas salīdzināms ar DET.

Trīs un četru embriju ievietošana nav ieteicama.

Divu embriju politika šobrīd ir vispārēji pieņemta vairumā Eiropas valstu. Fakultatīva SET mūsdienās ir daļa no embriju ievietošanas politikas (likumdošanā un/vai pamatnostādņēs/brīvprātīgās vienošanās) piecās ES valstīs.

UZRAUDZĪBA

Lai nodrošinātu pilnīgu mākslīgās apaugļošanas kvalitātes un kvantitātes uzraudzību, ir būtiski, lai publiski ir pieejami ikgadēji ziņojumi, kas sastādīti saskaņā ar *ESHRE* noteiktajiem principiem saistībā ar veidiem, efektivitāti, drošību un riskiem. Mākslīgās apaugļošanas datu uzraudzība ir jāīsteno gan individuālu klīniku līmenī, gan arī neatkarīga, pilnvarota valsts reģistra veidā.

Atsauces:

Šis dokuments ir pamatots uz *ESHRE* un *NICE* pamatnostādņēm, *ESHRE* monogrāfiju un *EIM* ziņojumiem.