

## **Geras klinikinis gydymas pagalbinėje reprodukcijoje – ESHRE veiklos programa**

### **PROGRAMOS VALDYMO SANTRAUKA 2008 m. birželis**

Ekonomiškai stipriose valstybėse didėja nevaisingumas. Nėštumo atidėliojimas, didėjantis nutukimas ir lytiniu būdu perduodamos infekcijos – visa tai gilina šią problemą. Šią tendenciją pripažino Europos Parlamentas, kuris 2008 m. vasario mėnesį paragino valstybes nares „užtikrinti porų teisę į nevaisingumo gydymą visuotiniu mastu“. Todėl vis didėja medicininės pagalbos gydant reprodukcijos sutrikimus poreikis.

Būdama europinė reprodukcijos medicinos ir biologijos specialistų institucija, ESHRE (Europos žmogaus vaisingumo ir embriologijos draugija; *angl.* European Society of Human Reproduction and Embryology) visuomet siekė užtikrinti bevaikėms poroms geriausią įmanomą jų vaisingumo problemų sprendimo būdą, tuo pat metu užtikrindama, kad jie nepatirtų bereikalingos rizikos ar neveiksmingo gydymo kurso poveikio. ESHRE draugijos nuomone, nevaisingumo gydymas turėtų būti paremtas subalansuotu pasirinkimu iš geriausių esamų faktų veiksmingumo ir saugumo atžvilgiu. ESHRE remia medicininės ir laboratorinės praktikos pažangą ir, organizuodama savo švietėjišką veiklą ir mokymus, skatina aukštos kokybės medicininę priežiūrą bei laboratorines procedūras. ESHRE tikslas – aprašyti šiame dokumente gerą klinikinio gydymo pagalbinėje reprodukcijoje praktiką faktais paremtu, profesionaliu požiūriu.

Prieinamumas – tai pagrindinė geros klinikinės priežiūros savybė. Įrodytos naudos turintis gydymas turėtų būti lengvai prieinamas visoje Europoje, nepriklausomai nuo paciento pajamų ar gyvenamosios vietos. Kompensavimo politika turi įtakos reprodukcinės sveikatos priežiūros naudojimui; kompensavimo stoka - tai kliūtis tiems, kurie norėtų gauti gydymą. Kiekviena ES valstybė narė turėtų sudaryti galimybę pasinaudoti valstybės finansuojama sveikatos priežiūros paslauga, įskaitant, bet neapsiribojant, pagalbinės reprodukcijos technologijomis, pavyzdžiui, intrauteriniu apvaisinimu (*angl.* Intrauterine insemination - IUI), apvaisinimu in vitro (*angl.* In vitro fertilization - IVF) ir intracitoplazminiu spermos įšvirkštimu (*angl.* Intracytoplasmic sperm injection - ICSI).

Įrodyta, kad 84% kontracepcijos nenaudojančių ir reguliariai lytinių santykių turinčių porų pradeda vaiką per vienerių metų laikotarpį; kiti 8% pradeda vaiką po dvejų metų bandymo. Taigi, pirmasis specialiojo vaisingumo tyrimo tikslas būtų nustatyti tas poras, kurioms tikriausiai prireiks medicininės pagalbos. Priverstinė bevaikystė gali tapti psichologine našta, todėl turėtų būti pasiūlyta tinkama pagalba visų susijusių medicininių, psichologinių ir socialinių klausimų atžvilgiu. Pateikus poroms lengvai suprantamos, faktais paremtos informacijos, joms turėtų būti suteikta galimybė priimti kompetentingus sprendimus savo reprodukcijos ateityje ir priežiūros, kurios jie norėtų gauti, atžvilgiu.

Poroms, kurių tyrimų rezultatai patvirtina esamą problemą, toliau delsti būtų nepateisinama - joms turėtų būti pasiūlytas gydymas. Pastarasis gali apimti konsultaciją, kaip pakeisti gyvenimo būdą, valgymo įpročius, rūkymą ir stresą keliantį darbą. Jis taip pat gali apimti medicininį gydymą vaistais, ovuliacijos sužadinimą, operaciją, apvaisinimą, IVF, ICSI ir oocito ar spermijo donaciją (kartais po krioprezervacijos).

Šiuolaikiniai pagalbinės reprodukcijos metodai susiję su didele praeities rizika: kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromu, tromboembolizmu, (didesnės vertės) daugybinius nėštumus, chirurgines komplikacijas. ESHRE draugijoje atsakomybė už aukštos kokybės pacientų

priežiūrą stimuliuoja neagresyvių IVF metodų kūrimą, pasirinkto vieno embriono perkėlimo skatinimą, geresnių užšaldymo programų kūrimą ir minimalią invazinę chirurgiją vietoj agresyvių chirurginių procedūrų.

Siekiant užtikrinti tinkamą pagalbinės reprodukcijos kokybės ir kiekybės stebėseną, svarbu, kad metinės ataskaitos, pagal principus, nustatytus ESHRE tipų, veiksmingumo, saugumo ir rizikos atžvilgiu, būtų viešai prieinamos.

Speciali, atsakinga bevaikių porų priežiūra bei visuotinė galimybė gauti nevaisingumo gydymą turėtų būti bendras ESHRE, pacientų organizacijų ir ES politikų tikslas.

## **ĮVADAS**

Nepaisant tarptautinių kvietimų imtis prevencinių priemonių ir parengtą galimybę gauti tinkamą gydymą, nevaisingumas vis dar yra pagrindinė išsivysčiusių šalių problema (1994 m., JTO). Pastaraisiais metais vis didėjantį nevaisingumą galima bent dalinai priskirti tokiems gyvenimo būdo veiksniams kaip viršsvoris ir rūkymas bei labai plačiai paplitę, lytiniu būdu platinamos infekcijos, pavyzdžiui, chlamidijos. Be to, išsivysčiusiose šalyse vis dažniau atidėliojimas pirmasis nėštumas (2005 m. Europos Bendrijų Komisija, 2006 m. Europos Bendrijų Komisija); tai gali baigtis kiaušidės senėjimu ir su tuo susijusiu nevaisingumu.

Neseniai Europos Parlamentas pripažino, kad kai kurie žmonės susiduria su sunkumais gauti tinkamą konsultaciją ir gydymą; 2008 m. vasario 21 d. priimtoje rezoliucijoje jis pareiškė, kad „todėl ragina valstybes nares poroms teisę turėti visuotinę nevaisingumo gydymo galimybę“ (2008 m. Europos Parlamentas).

Visi šie faktai reiškia ir atspindi laipsniškai didėjantį pagalbinės reprodukcijos technologijos (*angl.* Assisted Reproductive technology – ART) poreikį.

Būdama europine institucija, kurioje dirba reprodukcijos medicinos ir biologijos specialistai, ESHRE draugija siekia užtikrinti, kad pacientai visoje Europoje gautų geriausią įmanomą gydymą ir nebūtų statomi į bereikalingą pavojų. Tai reiškia, kad pasiūlyti gydymo būdai turėtų būti pagrįsti geriausiais esamais moksliniais faktais veiksmingumo ir saugumo atžvilgiu. Dar vienas ESHRE vaidmuo – remti pažangą šioje medicininės praktikos srityje ir skatinti klinikinių, chirurginių ir laboratorinių procedūrų saugumą bei kokybę. ESHRE pagrindinis principas – kad reprodukcinės medicinos ir biologijos specialistams būtų leista naudotis visu gametų ir embrionų biologiniu potencialu. Remdamasi šiuo pagrindu, ESHRE mano, kad svarbu suderinti šalies sprendimą remti pagalbinę reprodukciją ir finansines bei reguliuojamas strategijas, turinčias poveikio teikiamos paslaugos kokybei.

Šio dokumento tikslas – aprašyti geros klinikinio gydymo praktikos principus pasirinktose pagalbinės reprodukcijos sirtyse faktais paremtu, profesionaliu požiūriu. Labai svarbios vaisingumo gydymo sritys, įskaitant chirurgiją, problemos implantavimo ir ankstyvojo nėštumo laikotarpio metu tyčia neįtrauktos į šį dokumentą.

## **PRIEINAMUMAS**

Svarbiausia, norint užtikrinti pagalbinės reprodukcijos paslaugą, reikia įvairių, lengvai prieinamų gydymo būdų. Be to, dabartiniai faktai rodo, kad kompensavimo politika gali

turėti žymų poveikį ART gydymo panaudojimui ir prieinamumui, ir kad medicininio kompensavimo trūkumas veiks kaip kliūtis naudoti ART. Norint užtikrinti gerą vaisingumo gydymą, kiekviena šalis turėtų praktiškai, laiku ir specialiai pasirūpinti prieiga prie valstybės finansuojamo ART. Visos šalys turėtų galėti patvirtinti dokumentais, kad jos rūpinasi valstybine programa tokiu mastu, kad atitinka realų ART poreikį, ir nereiktų laukti, nes tai neigiamai veikia sėkmės rodiklius.

## **VAISINGUMO PROBLEMŲ TYRIMAS**

Žmonės, kurie nerimauja dėl savo vaisingumo, turėtų žinoti, kad maždaug 84 proc. visų porų pradeda vaiką per vienus metus, jei jos nenaudoja kontracepcijos priemonių ir turi reguliarius lytinius santykius. Be to, jie taip pat turi žinoti, kad su amžiumi moters vaisingumas mažėja. Moterys ir vyrai taip pat turėtų žinoti apie galimą neigiamą alkoholio, rūkymo ir kūno svorio (viršsvorio ir svorio trūkumo) poveikį vaisingumui ir medicininę priežiūrą prieš pradedant vaiką turėtų būti sutelkta tiek informacija apie gydymo ir nėštumo keliamą riziką kiekvienu atskiru atveju. Poroms, kurioms nepavyksta pradėti vaiko po vienerių metų reguliarių lytinių santykių nesisaugant, turėtų būti pasiūlytas papildomas klinikinis tyrimas, įskaitant sėklos tyrimą ir ovuliacijos įvertinimą.

Esant ovuliacijos sutrikimų požymių, turėtų būti pasiūlytas tinkamas hormonų tyrimas. Remiantis PSO (Pasaulio sveikatos organizacija; *angl.* World Health Organization – WHO) ir ESHRE rekomendacijomis, turėtų būti atliktas sėklos tyrimas. Tais atvejais, jei aptinkama nukrypimų, siūloma atlikti papildomų testų, įskaitant klinikinį androloginį ištyrimą.

Sėklos tyrimo rezultatai ir ovuliacijos įvertinimas turėtų būti žinomi prieš atliekant kiaušintakių užakimo tyrimą. Moterims, kurios, kaip manoma, turi keletą susirgimų, turėtų būti pasiūlyta laparoskopija, kad galima būtų iširti ir tuo pačiu metu gydyti bet kokias kiaušintakių ir kitas dubens patologijas. Kiaušidžių būklė gali būti įvertinta ištiriant makštį ultragarsu. Kai kuriais atvejais gali būti nurodyta atlikti histeroskopiją.

Remiantis tyrimų rezultatais, kiekvienai porai turėtų būti pateikta informacija, kuri apimtų jų atsitiktinio nėštumo galimybės įvertinimą ir jų nėštumo tikimybę po įvairių gydymo galimybių. Ši informacija turėtų būti pateikta tokia forma, kad ji būtų suprantama papildomų poreikių turintiems žmonėms, pavyzdžiui, fizinių, kognityvinių ir jutimo negalių turintiems žmonėms ir žmonėms, kurie neklaba gimtąja kalba.

## **INFORMACIJA IR KONSULTACIJA**

Pacientai turėtų turėti galimybę priimti kompetentingus sprendimus dėl savo priežiūros ir gydymo, remdamiesi faktais pagrįsta informacija. Šie sprendimai turėtų būti laikomi sudėtine sprendimų priėmimo proceso dalimi. Žodinę informaciją turėtų papildyti raštiška ir (arba) garsinė vaizdinė medžiaga, įskaitant informaciją apie kitas galimas priemones, pavyzdžiui, įvaikinimą. Turėtų būti nurodyti kontaktiniai vaisingumo palaikymo grupių duomenys.

Priverstinė bevaikystė gali tapti psichologine našta, todėl turėtų būti pasiūlyta tinkama pagalba visų susijusių medicininų, psichologinių ir socialinių klausimų atžvilgiu. Konsultacija turėtų būti sudėtinė kiekvieno centro programos dalis ir ją turėtų teikti terapeutai, medicinos seserys ir (arba) konsultantai specialistai.

Konsultacija turėtų būti pasiūlyta prieš, per ir po ištyrimo bei gydymo, nepriklausomai nuo šių procedūrų rezultatų, ir pacientams turėtų būti pranešta, kad vyro ir (arba) moters, kaip partnerių, patirtas stresas gali paveikti jų santykius ir turėti neigiamo poveikio jų seksualumui.

## **OVULIACIJOS INDUKCIJA**

Ovuliacijos indukcija siekiama atitaisyti ovuliacijos neturinčių moterų vaisingumą. Ji turėtų būti pasiūlyta atsižvelgiant į kitus veiksnius, pavyzdžiui, vyro arba dubens veiksnius, svorį ar valgymo sutrikimus, stresą arba pernelyg didelį treniravimąsi. Todėl, prieš pasiūlant ovuliacijos indukciją, būtina atlikti bent vieną vyro partnerio sėklos tyrimą ir, jeigu pagal ligos istoriją reikia, patikrinti kiaušintakių užakimą.

Jei jokių dubens ar kiaušintakių būklė susirūpinimų nekelia, prieš patikrinant kiaušintakių užakimą, gali būti tinkama atlikti tris ovuliacijos indukcijos ciklus.

Esant ovuliacijos sutrikimui, gydymas siūlomas pagal etiologiją:

1. Moterims, turinčioms mažą arba didelį BMI (bendrosios kūno masės indeksą), turėtų būti pasiūlyta konsultacija valgymo įpročių ar streso atžvilgiu. Tai taip pat svarbu sergančioms policistinių kiaušidžių sindromu, kurioms, netekus svorio, galėtų atsinaujinti ovuliacija.
2. Klomifeno citratas ir toliau lieka pirmuoju medicininio gydymo būdu ir jo galima skirti net iki 12 mėnesių. Pacientėms turi būti pranešta apie nedidelę daugybinio nėštumo riziką. Ovuliacijos neturinčioms moterims, turinčioms policistinių kiaušidžių sindromą ir BMI>25, kurioms nepakanka vien klomifeno, papildomai gali būti skirta metformino.
3. Gonadotropino terapija tinkama moterims, kurioms neįvyksta ovuliacija arba nepavyksta pradėti vaiko taikant antiestrogeno terapiją (vartojant klomifeno cistratą), arba kenčia nuo hipotalaminio sutrikimo arba disfunkcijos. Pastarajai grupei taip pat tinkamas pulsuojuantis LHRH gydymas, kuris paprastai reiškia mažesnę daugybinio nėštumo riziką. Vis dėlto, bet koks ovuliacinę indukciją gonadotropiniais atliekantis centras turėtų turėti priemones reguliariai stebėsenai ultragarsu ir patirties stebint tokius ciklus.
4. Moterims, sergančioms hiperprolaktinemija turėtų būti pasiūlytas gydymas dopamino agonistais, pavyzdžiui, bromokriptinu arba karbegolinu, prieš tai atlikus skyd liaukės funkcijos patikrinimą ir atitaisius bet kokius nenormalumus.

## **INTRAUTERINIS APVAISINIMAS (*angl.* Intrauterine Insemination – IUI)**

Nors IUI reiškia „neagresyvią“ ART procedūrą, ją reikia atlikti atsargiai, laikantis griežtų kriterijų. Prieš atliekant IUI, būtina patikrinti kiaušintakių užakimą bei sėklos kokybę.

Mokslininkai bendrai sutaria, kad sėkmė labiau tikėtina po neagresyvaus kiaušidžių stimuliavimo ir daugiausia dviejų ar trijų folikulų subrendimo. Tačiau ciklą būtina stebėti ultragarsu ir atliekant hormonų tyrimus; jei visiškai subręsta daugiau nei trys folikulai, bandymas turi būti nutrauktas. Nors lygiagrečiai naudojamas kiaušidžių stimuliavimas gali padidinti nėštumo rodiklius, tai įvyksta didelės daugybinio nėštumo tikimybės sąskaita.

Dauguma nėštumo atvejų įvyksta per pirmuosius šešis ciklus. Bet kuriuo atveju bandymų skaičius neturėtų viršyti devynių ciklų. Įvertinant IUI programos trukmę, reikia atsižvelgti į moters amžių, kad, prireikus, šį gydymo būdą galima būtų laiku pakeisti sudėtingesniais gydymo būdais.

### **APVAISINIMAS IN VITRO (*angl.* In Vitro Fertilization – IVF)**

Abiejų kiaušintakių pralaidumo trūkumas reiškia neabejotiną indikaciją, kuomet reikia atlikti IVF. Kitos indikacijos apima abejotiną kiaušintakių užakimą, endometrijozę, vidutinius sėklos savybių pokyčius, nepaaiškinamą nevaisingumą arba esant nesėkmingiems keliam ankstesniems ovuliacijos indukcijos ar IUI ciklams. IVF privalo būti pasiūlyta kaip pirmasis gydymas vyresniojo amžiaus moterims, nesvarbu, kokia būtų nevaisingumo priežastis. Įprasto IVF nereikėtų siūlyti esant rimtiems spermos nenormalumams arba po anksčiau nepavykusių bandymų apvaisinti.

### **INTRACITOPLAZMINIAI SPERMOS ĮŠVIRKŠTIMAI (*angl.* Intracytoplasmic Sperm Injections - ICSI)**

Apie ICSI panaudojimą reikėtų pagalvoti esant rimtiems spermos nenormalumams arba nepavykus apvaisinti įprastu IVF būdu. Būtina pabrėžti, kad ICSI nėra tinkamiausias gydymo būdas esant moterų patologijoms, pavyzdžiui, prastai kiaušidžių reakcijai ar nesėkmingiems implantacijos atvejams.

### **KRIOPREZERVACIJA**

Atsižvelgiant į tai, kad embrionų perteklius paprastai gaunamas IVF/ICSI gydymų metu, turėtų būti reguliariai prieinama embrionų krioprezervacija, kaip neatskiriama vaisingumo paslaugų dalis. Sukūrus sėkmingą krioprezervacijos programą, padidės suvestinis išgyvenusių embrionų rodiklis ir galima bus vis veiksmingiau perkelti pavienį embrioną. Didėjant rinktinio pavienio embriono perkėlimo ciklų skaičiui, galima parūpinti daugiau geros kokybės embrionų krioprezervacijai. Krioprezervacija ne tik suteikia poroms galimybę panaudoti šiuos embrijonus ateityje, bet gali būti naudinga ir siekiant išvengti kiaušidžių hiperstimuliacijos keliamos rizikos.

### **DAUGYBINIO NĖŠTUMO ATVEJAI**

Dažniausia ART komplikacija – daugybinis nėštumas. Motinų sergamumas ir mirtingumas esant daugybinio nėštumo atvejams žymiai didesnis nei esant pavienio nėštumo atvejams. Dvyniai siejami su didesniais perinatalinių komplikacijų rodikliais. Naujagimių neurologinių problemų rizika, įskaitant cerebralinį paralyžių, didesnė nei nešiojant vieną vaiką. Dvynių išnešiojimas vis dažniau laikomas rimta ART komplikacija poroms, patiems naujagimiams ir visuomenei.

Mažesnę daugybinių embrionų skaičių galima reguliuoti tik mažinant perkeliamų embrionų skaičių. Ši griežta embrionų perkėlimo politika gali būti priimta kaip vienintelis būdas pašalinti daugybines gestacijas. Nors dviejų embrionų perkėlimas apsaugo nuo nėštumo, kuomet laukiamasi trynukų, nėštumas, kuomet laukiamasi dvynukų, vis dar sudaro daugiau nei ~25% gimdymų perkėlus du ankstyvos stadijos embrionus arba daugiau nei ~35% perkėlus dvi blastocistas.

## **VIENO EMBRIONO PERKĖLIMO POLITIKA**

Parinktų pacientų grupėse pavienio embriono perkėlimas (*angl.* Single Embryo Transfer – SET) palaikomas kaip vienintelis veiksmingas būdas sumažinti dvynukų nėštumo rodiklį. Vieno kokybiško iš dviejų esamų embrionų perkėlimas gali žymiai sumažinti dvigubo nėštumo rodiklį. Rinktinio SET pritaikymas galimas tik derinant aukštos kokybės laboratorijas ir geras krioprezervacijos programas.

Gairės, pagal kurias pacientai yra tinkami rinktiniam SET, turėtų apimti moters amžių, ankstesnių IVF/ICSI ciklų skaičių ir embrionų kokybę.

Naujausi stebėjimo tyrimai rodo sąlyginai prastus rezultatus tais atvejais, kai buvo galima panaudoti tik vieną embrioną, ir gerus rezultatus, kai perkėlimui buvo parinktas vienas, rinktinis embrionas.

Cochrane sistemingų, atsitiktinai parinktų tyrimų apžvalgos parodo išgyvenusiujų embrionų galimybės išgyventi sumažėjimą esant naujiems IVF/ICSI ciklams po rinktinio SET palyginus su dvigubo embriono perkėlimu (DET). Tačiau derinant SET su geros kokybės užšaldymo programą su paskesniu pavienio užšaldyto ir atšildyto embriono perkėlimu, pasiekama panašių į DET rezultatų išgyvenusiujų embrionų atžvilgiu.

Reikėtų vengti trijų ir keturių embrionų perkėlimo.

Dabar daugelyje Europos šalių dažniausiai propaguojama dviejų embrionų perkėlimo politika. Šiandien rinktinis SET yra penkių ES šalių embrionų perkėlimo politikos dalis (pagal teisės aktus ir (arba) gaires/laisvus susitarimus).

## **STEBĖSENA**

Siekiant užtikrinti tinkamą pagalbinės reprodukcijos kokybės ir kiekybės stebėseną ART, svarbu, kad metinės ataskaitos, pagal principus, nustatytus ESHRE tipų, veiksmingumo, saugumo ir rizikos atžvilgiu, būtų viešai prieinamos. ART duomenų stebėseną turėtų būti atlikta ir atskiros klinikos lygiu, ir kaip nepriklausoma, autoritetingų specialistų paremta nacionalinė registracija.

Nuorodos:

Dokumentas pagrįstas ESHRE ir NICE gairėmis, ESHRE monografijomis ir EIM ataskaitomis