

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności**

– skrót (Warszawa, październik 2011)

Zespół Ekspertów:

prof. dr hab. Waldemar Kuczyński
prof. dr hab. Rafał Kurzawa
prof. dr hab. Przemysław Oszukowski
prof. dr hab. Leszek Pawelczyk
prof. dr hab. Ryszard Poręba
prof. dr hab. Stanisław Radowski
prof. dr hab. Marian Szamatowicz
prof. dr hab. Sławomir Wolczyński

Wstęp

Niepłodność definiowana jest jako niezdolność do osiągnięcia ciąży w czasie 1 roku współżycia w celach rozrodczych. Jest to poważny problem nie tylko młodych ludzi, ale także ogólnospołeczny i demograficzny. Dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego i prowadzenia przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących odpowiednie, specjalistyczne metody diagnostyki i leczenia.

W nowoczesnym podejściu do medycyny wszystkie procedury medyczne powinny być ocenione pod kątem ich skuteczności. Należy określić również ryzyko niepowodzenia zaproponowanej formy terapii u wszystkich leczonych bądź w wybranych grupach pacjentów. Dotyczy to zarówno diagnostyki, jak i najbardziej efektywnych metod leczenia (*Best Available Technology* – BAT). Zadanie to jest realizowane przez instytucje nadzorcze (np. w Polsce przez Agencję Oceny Technologii Medycznych – AOTM) lub profesjonalne ciała eksperckie o zasięgu krajowym lub międzynarodowym. Opracowują one standardy postępowania medycznego (rekomendacje oraz wytyczne), realizując koncepcję „medycyny opartej o dowody naukowe” (*Evidence Based Medicine* – EBM). Zakłada ona wykorzystanie danych medycznych o najwyższym stopniu wiarygodności, uzyskanych w wyniku prospektywnych randomizowanych badań klinicznych (*Randomised Controlled Trials* RCT, metaanalizy). Postępy w rozumieniu przyczyn niepłodności oraz doświadczenia płynące ze stosowania metod rozrodu wspomaganego medycznie – *Assisted Reproductive Technology* ART.

Metody rozrodu wspomaganego medycznie wskazują na ograniczenia w możliwościach opracowania jednolitego postępowania. Trudności wynikają z ograniczonej liczby wiarygodnych badań klinicznych oraz tego, że dostępne dane zostały uzyskane w różnym czasie, przy zastosowaniu niejednorodnych strategii terapeutycznych, zróżnicowanego zakresu wykorzystania nowych metod laboratoryjnych oraz wyników o typie *follow-up*. Nie biorą one również pod uwagę uwarunkowań geograficznych, kulturowych, socjoekonomicznych i standardów ogólnej opieki medycznej. Są to główne przyczyny małego upowszechnienia rekomendacji i ich implementacji do codziennej praktyki medycznej.

Z tego względu eksperci w dziedzinie rozrodu, skupieni wokół polskich organizacji naukowych (Sekcji Płodności i Niepłodności PTG i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu PTMR), podjęli próbę opracowania krajowych rekomendacji w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności. Ponieważ mieli oni świadomość, że nie ma całkowicie uniwersalnych danych medycznych, przyjęli założenie wykorzystania rzetelnych danych uzyskanych w wyniku badań klinicznych o największej wartości – bez zaniedbywania jednak wiedzy płynącej z nauk podstawowych oraz doświadczenia ekspertów.

W rozumieniu autorów, rekomendacje nie powinny zawierać ścisłych „recept” na postępowanie w każdej sytuacji klinicznej, a są raczej wskazaniem argumentów i źródeł wiedzy przemawiających za określonym rozwiązaniem problemu. Wybór postępowania powinien być autonomiczną decyzją lekarza, co pozwala zapewnić indywidualne podejście do każdego pacjenta w ramach możliwości wskazanych w rekomendacjach. Takie postępowanie pozwala realizować koncepcję zapewnienia pacjentowi najlepszej jakości opieki medycznej poprzez aktywne zaangażowanie profesjonalistów w rozwiązanie indywidualnych potrzeb pacjenta i ochronę interesu społecznego.

Diagnostyka niepłodności

Bezskuteczne roczne oczekiwanie na ciążę jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów [1, 2].

W uzasadnionych medycznie sytuacjach okres ten może ulec skróceniu. Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, jeśli wiek kobiety przekracza 35 lat, występują u niej zaburzenia rytmu krwawień o charakterze rzadkich miesiączek

(*oligomenorrhea*) lub ich braku (*amenorrhea*), istnieje podejrzenie patologii narządu rodowego oraz kiedy dochodzi do tego czynnik męski niepłodności [1–5].

Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet

U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe [2]. Diagnostyka powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (jednorazowy pomiar stężenia progesteronu na 7 dni przed spodziewaną miesiączką oraz badanie ultrasonograficzne w końcu fazy folikularnej).

Nie zaleca się wykrywania piku LH, badania śluzu szyjkowego i pomiarów podstawowej temperatury ciała. Ze względu jednak na niski koszt i łatwość stosowania metody te są dopuszczalne do samooceny cyklu. U kobiet regularnie miesiączkujących nie zaleca się oznaczania stężeń prolaktyny ani wykonywania testu z metoklopramidem [1, 2].

Z powodu trudności metodologicznych i/lub niskiej specyficzności nie rekomenduje się rutynowego wykonywania testu postkoitalnego, biopsji i datowania endometrium oraz badań immunologicznych [2].

Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodowego u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i (lub) badaniach dodatkowych) są: ultrasonografia, histerosalpingografia (*Hysterosalpingography* – HSG) i ultrasonograficzna histerosalpingosonografia kontrastowa (*Hysterosalpingo-Contrast Sonography* HyCoSy). Przy klinicznym podejrzeniu występowania zmian jajowodowych metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych – histeroscopia [2, 3].

Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn

Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO w najnowszym V wydaniu rekomendacji [6]. Do rozpoznania azoospermii potrzebne jest dwukrotne badanie nasienia przeprowadzone w odstępie 3 miesięcy [6–9].

Do diagnozowania męskiej niepłodności nie są wymagane specjalistyczne testy nasienia (poejakulacyjne badanie moczu, test po stosunku, testy żywotności plemników, test penetracji oocyta chomika (*zona-free hamster oocyte test*), testy na przeciwciała przeciwplemnikowe, test na liczebność leukocytów w nasieniu) [2, 8, 10].

Komputerowa analiza nasienia (*Computer Assited Sperm Analyses* – CASA) nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia, jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o jej przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.

Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyłań w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia.

W takiej sytuacji standardem diagnostycznym jest pomiar stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy [1, 2, 9].

Zaburzenia jajczkowania i stymulacja monoowulacji

Klinicznie zaburzenia owulacji manifestują się nieprawidłowymi rytmami krwawień miesięcznych o typie rzadkich (*oligomenorrhea*), lub częstych (*polimenorrhea*) miesiączek, ich braku (*amenorrhea*) oraz krwawień czynnościowych [2].

Brak owulacji w danym cyklu może zostać potwierdzony poprzez oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy krwi (poniżej 2ng/ml w połowie fazy lutealnej). Oznaczanie stężenia gonadotropin, AMH, androgenów, prolaktyny i TSH w surowicy krwi służy do różnicowania przyczyn obserwowanych zaburzeń [2].

Potencjał reprodukcyjny jajników (tzw. rezerwę jajnikową) ustala się na podstawie oznaczeń hormonalnych – FSH i estradiolu (w 2-5 dniu cyklu) lub AMH (niezależnie od dnia cyklu) oraz badania USG (ocena liczby pęcherzyków antralnych na początku cyklu). Wymienione badania zaleca się u kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym, po operacjach na jajnikach lub po stwierdzeniu w jajnikach poniżej 3 pęcherzyków antralnych (2).

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zająć w ciążę, należy farmakologicznie indukować monoowulację [2, 11, 12].

Przed przystąpieniem do indukcji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika. U pacjentek z nieprawidłową masą ciała przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć próbę jej unormowania. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz określenie jakości nasienia partnera [2].

Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z hiperprolaktyniemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora D2 dopaminy. U pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCO) podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokoocyszczony moczopochodny preparat gonadotropin menopauzalnych [11–15]. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu, może być wskazane podanie metforminy [12, 15–17].

Inne preparaty, takie jak tamoksifen lub inhibitory aromatazy (letrozol), nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji tych leków do leczenia niepłodności. Podawanie samych progestagenów w cyklu nie indukuje owulacji, dlatego u kobiet z brakiem jajczkowania nie jest metodą służącą leczeniu niepłodności [18].

U pacjentek z typem I zaburzeń miesięczkowania według WHO (hipogonadyzm hipogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH [12].

Stymulację monitoruje się za pomocą badania ultrasonograficznego. Jeśli w jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (jednak nie więcej niż 3) o wymiarach 18–20 mm, rekomenduje się podanie hCG w celu wywołania zastępczego piku owulacyjnego [2].

Endometrioza – diagnostyka i leczenie niepłodności związanej z endometriozą

Endometrioza definiowana jest jako schorzenie wywołane obecnością ognisk endometrium poza jamą macicy. Klasycznymi jej objawami są bóle podbrzusza, bolesne miesiączkowanie, bolesne stosunki płciowe i niepłodność. W badaniu ginekologicznym można stwierdzić ograniczenie ruchomości macicy, jej bolesność przy poruszaniu, obecności zmian w przydatkach oraz zgrubień i nierówności w okolicy więzadeł krzyżowo-maciczych czy w sklepieniach pochwy [2].

W diagnostyce endometriozy zlokalizowanej w miednicy mniejszej metodą z wyboru jest laparoscopia w połączeniu z badaniem histopatologicznym. Badania laboratoryjne nie mają większego znaczenia z powodu braku specyficznych markerów biochemicznych endometriozy [2].

W I lub II stopniu endometriozy laparoskopowe usunięcie jej ognisk oraz ewentualnych zrostów może poprawić płodność oraz zwiększyć odsetek ciąży [2, 19, 20].

Nie zaleca się leczenia operacyjnego, jeżeli torbiel endometrialna ma wymiary mniejsze niż 3 cm, ponieważ zabieg zmniejsza wtedy rezerwę jajnikową nie zwiększając szansy na ciążę [2].

Leczenie zależy od zaawansowania choroby oraz wieku pacjentki. U pacjentek do 35. roku życia z I lub II stopniem endometriozy rozpoznany laparoskopowo i współistniejącą niepłodnością rekomenduje się stymulację jajczkowania i inseminacje domaciczne – do 6 cykli, a u pacjentek po 35. roku życia – do 3 cykli. Przy niepowodzeniu inseminacji w obu grupach zalecany jest program zapłodnienia pozaustrojowego [2, 21].

U pacjentek z zaawansowaną endometriozą (III i IV stopnia) wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych [22]. Pacjentki ze znacznie zaawansowaną endometriozą, z uszkodzonymi jajowodami lub po 35. roku życia powinny być leczone z zastosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego [2, 21].

Nie ma wiarygodnych dowodów, że samo leczenie farmakologiczne endometriozy lub włączane po zabiegu operacyjnym poprawia płodność, dlatego u kobiet starających się o dziecko nie powinno być ono stosowane [23, 24].

Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

Niepłodność idiopatyczna definiowana jest jako niemożność zajścia w ciążę bez uchwytnej przyczyny w rutynowych badaniach klinicznych. Postępowanie lecznicze zależy od wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności [25–28].

W grupie wiekowej poniżej 30. roku życia, jeśli czas trwania niepłodności nie przekracza 2–3 lat, należy rozważyć stymulację owulacji cytrynianem klomifenu do 6 cykli. Przy niepowodzeniu tej terapii zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli) [2].

W grupie wiekowej 30–35 lat postępowanie wyczekujące wsparte wyłącznie stymulacją cytrynianem klomifenu nie jest wskazane.

Zalecane jest wykonanie inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami (maksymalnie 6 cykli).

W grupie wiekowej pacjentek 35–39 lat zaleca się wykonanie maksymalnie 4 inseminacji domacicznych w cyklach stymulowanych cytrynianem klomifenu lub gonadotropinami [2].

W grupie par, które nie uzyskały ciąży po inseminacjach, oraz w grupie wiekowej pacjentek powyżej 39 lat rekomenduje się leczenie w programie zapłodnienia pozaustrojowego [2].

Niepłodności idiopatycznej nie leczy się podawaniem gestagenów w drugiej fazie cyklu [18], immunoterapią, agonistami dopaminy ani antybiotykoterapią. Nie ma dowodów, że stosowanie tych metod poprawia wskaźniki dotyczące liczby osiągniętych ciąży [25].

Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności

Przy podejrzeniu patologii jajowodów, zmian w jamie macicy (mięśniaki, zrosty, przegroda jamy macicy) lub endometriozy należy rozważyć postępowanie operacyjne. W celu utrwalenia efektu leczenia operacyjnego we wszystkich opisanych poniżej przypadkach rekomenduje się postępowanie przeciwzrostowe [2, 29].

Czynnik jajowodowy

Korekta operacyjna jajowodów zalecana jest u młodych pacjentek z błoniastymi zrostami i/lub nieznacznymi zmianami w strzępkach jajowodów, pogrubieniem i zwężeniami jajowodów, ale z zachowaną drożnością światła jajowodu (zawsze po wykluczeniu czynnika męskiego). Pacjentka powinna zostać poinformowana, że po operacyjnym leczeniu zmienionych chorobowo jajowodów występuje zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej [2, 30, 31].

Przy braku ciąży w ciągu 12 miesięcy od przeprowadzonej plastyki jajowodów oraz u pacjentek niepłodnych po 35. roku życia z patologią proksymalnego i/lub dystalnego odcinka jajowodów zaleca się wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego [2, 30–32].

Przed leczeniem w programie pozaustrojowego zapłodnienia zaleca się usunięcie wodniaka lub zamknięcie jego ujścia macicznego. Obecność wodniaków zmniejsza szansę na ciążę. Nie jest zalecane udrożnienie zmienionych wodniakowato jajowodów, które polega jedynie na ich nacinaniu [2, 30–32].

Mięśniaki macicy

Wpływ mięśniaków, które nie deformują jamy macicy na płodność nie jest jednoznacznie określony. Przyjmuje się, że negatywny wpływ mają mięśniaki śródścienne o wymiarach przekraczających 4 cm [33, 34]. Myomektomia jest procedurą względnie bezpieczną, jednak zaleca się technikę operacyjną z zastosowaniem szwów zamiast elektrokoagulacji [2, 34].

Mięśniaki podśluzówkowe zniekształcające i wpuklające się do jamy macicy przynajmniej w 50% ich objętości powinny być usuwane histeroskopowo. Po rekonwalescencji zaleca się wtórną histeroskopię diagnostyczną [2, 34].

Przegroda i zrosty jamy macicy

Histeroskopowe usunięcie przegrody jest zalecane u kobiet z nawracającymi poronieniami oraz jeżeli wcięcie w dnie przekracza 10mm. Podobnie wykonanie histeroskopii zaleca się u kobiet z podejrzeniem zrostów wewnątrzmacicznych i zaburzeniami miesiączkowania. Po zabiegach zaleca się estrogeneroterapię oraz wtórną histeroskopię diagnostyczną [2, 35].

Polip endometrialny

Nie wykazano, aby polipy endometrialne o wielkości do 2cm stwierdzone de novo w cyklu terapeutycznym znacząco zmniejszyły szansę na ciążę. Zaleca się ich usunięcie, jeżeli rozpoznano je przed leczeniem lub po nawracających niepowodzeniach leczenia [2].

Torbiele endometrialne jajników

U kobiet z torbielami endometrialnymi o średnicy poniżej 3 cm ich usunięcie nie polepsza wyników leczenia niepłodności, a sam zabieg może zmniejszyć potencjał rozrodczy kobiety [24]. U pacjentek leczonych w programie zapłodnienia pozaustrojowego nie należy wykonywać punkcji torbiele endometrialnych. W przypadku ich wykonania należy podać profilaktyczną dawkę antybiotyku o szerokim spektrum działania [2, 29, 36].

Zespół policystycznych jajników PCOS

Laparoskopowe leczenie zespołu policystycznych jajników (elektroauteryzacja, laserowy drilling lub częściowa klinowa resekcja jajników) powinno być stosowane wyłącznie u kobiet, które nie odpowiadają na stymulację jajczkowania [11, 37].

Leczenie męskiej niepłodności

W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono poprawy płodności u mężczyzn z niewyjaśnioną niepłodnością po leczeniu gonadotropinami (FSH, hMG, hCG), androgenami, antyestrogenami (klomifen, tamoksifen), agonistami receptora D2 dopaminy ani steroidami. Z tego powodu nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego w tej grupie pacjentów [2, 9].

Poprawę płodności po leczeniu można uzyskać u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (leczenie preparatami gonadotropin i hCG) oraz z hiperprolaktyniemią (leczenie agonistami dopaminy) [9].

Nie ma dowodów na poprawę płodności u mężczyzn z prawidłowymi wynikami spermogramu poddanych operacji usunięcia żyłaków powrózka nasiennego ani że usunięcie subklinicznych żyłaków powrózka nasiennego poprawia płodność mężczyzn z nieprawidłowym wynikiem badaniem nasienia. Leczenie operacyjne żyłaków powrózka nasiennego nie może być więc rekomendowane jako podstawowe leczenie niepłodności męskiej [2, 8, 38].

Nie wykazano, aby leczenie stanów zapalnych poprawiało płodność mężczyzn. Dowody o poprawie płodności mężczyzn leczonych preparatami o działaniu antyoksydacyjnym i N-acetylokarnitiną są słabo udokumentowane [2].

Przy azoospermii i braku możliwości pozyskania plemników z najądrzy lub jąder postępowaniem z wyboru jest wykonanie inseminacji domacicznych z wykorzystaniem nasienia dawcy [38].

Bank nasienia

Zastosowanie nasienia dawcy zaleca się w przypadku azoospermii, znacznego stopnia patologii nasienia i braku ciąży po wielokrotnych niepowodzeniach ICSI. Skorzystanie z banku nasienia powinno być rozważone przy istniejących przeciwwskazaniach do ICSI lub przy wysokim ryzyku przeniesienia choroby genetycznej partnera. Przed wykonaniem zabiegu konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody obojga partnerów.

Obowiuguje restrykcyjny dobór dawców nasienia [39]. Materiał musi pochodzić z banków nasienia, których licencjonowanie przeprowadzono zgodnie z wymogami dyrektywy Wspólnoty Europejskiej 2006/86/WE – *Official Journal of the European Union* 25.10.2006. Dawca nasienia powinien być zgodny z biorcą w zakresie grupy krwi i czynnika Rh oraz, o ile to możliwe, odpowiadać cechom partnera pacjentki (potencjalnego przyszłego ojca) w zakresie rasy, grupy etnicznej, wzrostu, masy i typu budowy ciała, koloru oczu i włosów [2].

Inseminacja domaciczna

Wskazania do zabiegu obejmują niepłodność idiopatyczną, endometriozę I lub II stopnia oraz łagodny męski czynnik niepłodności (w tym zaburzenia ejakulacji). Warunkiem niezbędnym jest ocena budowy anatomicznej narządu rodnego i miednicy mniejszej kobiety [2, 25, 26, 28].

W przypadku młodych pacjentek z prawidłową owulacją lub kiedy wskazaniem do wykonania zabiegu jest izolowany czynnik męski, należy rozważyć inseminację w cyklu naturalnym. W innych sytuacjach stymulacja jajników przed inseminacją w celu uzyskania 2 lub 3 pęcherzyków przedowulacyjnych zwiększa szansę na ciążę. Podstawowym lekiem stosowanym do tego jest cytrynian klomifenu [13], a w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz jeśli wiek pacjentki przekracza 37 lat, rekomenduje się stosowanie gonadotropin (rFSH lub hMG). Leczenie niepłodności metodą inseminacji domacicznej nie powinno przekraczać 4–6 cykli. Podawanie progestagenów po inseminacji nie ma uzasadnienia [2].

Zapłodnienie pozaustrojowe

Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod leczenia niepłodności [2, 39].

Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego obejmują czynnik jajowodowy, oporność na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe) oraz brak efektów inseminacji.

Zapłodnienie pozaustrojowe stosuje się przy męskim czynnikiem niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopa-

tycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. Przy azoospermii ICSI plemnikami pobranymi z jądra lub najądrzy jest postępowaniem z wyboru [8, 40].

Zapłodnienie pozaustrojowe u płodnych par wskazane jest, gdy jedno z partnerów jest nosicielem wirusa HIV lub HCV, gdy para jest nosicielem zmian genetycznych powodujących ciężkie, nieodwracalne zmiany u potomstwa, a diagnostyka preimplantacyjna pozwala uniknąć decyzji o przerwaniu ciąży, lub też gdy partnerka rozpoczyna ograniczające płodność leczenie przeciwnowotworowe [2].

Przed zapłodnieniem pozaustrojowym metodą ICSI u mężczyzny z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligoastenoteratozoospermią należy wykonać kariotyp, zaleca się też analizę delecji chromosomu Y [41, 43]. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecone partnerce mężczyzny z rozpoznaniem obustronnym wrodzonym brakiem nasieniowodów (CBAVD). Jeśli ich wyniki są nieprawidłowe, testy wykonuje się także u mężczyzny [38, 42, 43].

Zgodnie z obowiązującymi dyrektywami Wspólnoty Europejskiej u obojga partnerów w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy przed zapłodnieniem pozaustrojowym wykonuje się testy serologiczne w kierunku infekcji wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV. Dodatkowo rekomenduje się badania w kierunku chłamydiozy i kiły [2].

Stymulacja jajczkowania i protokoły stymulacyjne

Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym nie powinno być proponowane jako metoda z wyboru ze względu na niską szansę powodzenia procedury (2).

W stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. Protokół krótki polega na podawaniu agonisty GnRH od 1. dnia cyklu, a gonadotropin od 2. dnia cyklu. W protokole długim agonistę GnRH podaje się od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włącza się po miesiączce, po uzyskaniu desyngbilizacji przysadki mózgowej. W protokole z antagonistą lek ten włącza się w 6. dniu cyklu stymulowanego gonadotropinami [44]. Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wykazano jednak, że kobiety z dobrym rokowaniem mogą osiągnąć większe korzyści po zastosowaniu protokołu długiego z agonistą GnRH.

W grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, pałających, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. U kobiet, u których ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) jest znacznie zwiększone, korzystne może być zastosowanie protokołu z antagonistą GnRH [45–48]. Niezależnie od grupy pacjentek dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonadotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.

Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. Gonadotropinę kosmówkową należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17–18mm [2].

Przeniesienie zarodka do macicy i suplementacja fazy lutealnej

W grupie młodych pacjentek zaleca się przeniesienie do jamy macicy 1 lub 2 zarodków. Jedynie w wyjątkowych sytuacjach dopuszczalne jest przeniesienie 3 zarodków (dotyczy to kobiet w wieku ponad 40 lat). Pozostałe zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane [2].

Po kontrolowanej hiperstymulacji jajników do programu zapłodnienia pozaustrojowego zalecana jest suplementacja fazy lutealnej. Podawanie gestagenów rozpoczyna się dzień po pobraniu komórek jajowych i kontynuuje się do dnia testu ciążowego, wykonywanego 14 dni po punkcji [18].

Do suplementacji stosuje się zarówno leki zawierające dihydrogesteron, jak i progesteron. Wyniki badań wykazują, że mikronizowany progesteron stosowany dopochwowo jest równie skuteczny jak progesteron podawany domięśniowo. Nie wykazano, aby przedłużanie czasu stosowania gestagenów zwiększało odsetek ciąż i porodów czy też zmniejszało ryzyko poronienia. Nie ma również dowodów na większą skuteczność suplementacji fazy lutealnej po dodatkowym stosowaniu estradiolu, kwasu acetylosalicylowego, agonistów receptora (D2) dopaminy i/lub heparyny drobnocząsteczkowej [2].

Mrożenie zarodków

Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym po transferze w cyklu stymulowanym muszą być kriokonserwowane metodą mrożenia wolnego albo witrifikacji. Program mrożenia zarodków zwiększa skumulowaną częstość urodzeń oraz umożliwia realizację programu transferu jednego zarodka [2, 49].

Leczenie niepłodności u pacjentek z dysgenezą gonad lub przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników

Realną szansą na zajście w ciążę w tej grupie pacjentek jest podarowanie komórek jajowych lub adopcja zarodka. Dawcą komórki jajowej może być pacjentka stymulowana w programie pozaustrojowego zapłodnienia, która uzyska pełną informację o tej szczególnej procedurze i świadomie wyrazi zgodę na podarowanie anonimowo komórek innej pacjentce. Zarodki przenosi się do jamy macicy po substytucyjnym przygotowaniu endometrium do implantacji [2, 36, 50].

Naprotechnologia

Celem metody jest identyfikacja przyczyny niepłodności oraz jej leczenie z uwzględnieniem „naturalnej gospodarki hormonalnej kobiety”, przy użyciu powszechnie stosowanych metod diagnostycznych. W terapii nie dopuszcza się stosowania inseminacji i zapłodnienia pozaustrojowego, dlatego metoda nie pozwala pomóc m.in. kobietom z niewydolnością jajników, zaawansowaną endometriozą, niedrożnością lub ograniczeniem drożności jajowodów oraz przy męskim czynnikiem niepłodności.

Proponowany w ramach naprotechnologii algorytm postępowania nie znajduje potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych. Z tych powodów naprotechnologia nie może być postępowaniem rekomendowanym w leczeniu niepłodności [2].

Piśmiennictwo

1. Crosignani P.G., Rubin B.L.: Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):723-732
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. *RCOG Press*, London 2004 www.nice.org.uk/page.
3. Kovanci E., Carson S.A.: Female infertility and the evaluation of the infertile couple. W: Beiber E.J., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R. [red.]: Clinical gynecology: reproductive endocrinology and infertility. *Churchill Livingstone/Elsevier*, Philadelphia 2006, ss. 751-765
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Aging and infertility in women. *Fertil. Steril.* 2006;86(5 Supl. 1):S248-S252
5. Jan Domitrz, Ewa Jagiello, Bartosz Chrostowski, Jacek Szamatowicz, Sławomir Wolczyński: Współczesne metody leczenia niepłodności związanej z wiekiem. (Contemporary methods of treating age-related infertility). *Ginekol. Pol.* 2005; 76(9):747-754
6. World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. *Cambridge University Press*, Cambridge 2010
7. The Male Infertility Best Practice Committee of American Urological Association and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Raport on optimal evaluation of infertile male. *Fertil. Steril.* 2006; 86 (Suppl.4): S202-S208
8. Collins J.A.: Evidence-based infertility: evaluation of the female partner. *Int. Cong. Ser.* 2004;1266(4):57-62
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil. Steril.* 2006;86(5 Supl. 1):S264-S267
10. Guzik D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P., Brazil C.K., Nakajima S., Coutifaris C. i wsp.: Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(19):1388-1393
11. Amer S.A., Li T.C., Metwally M., Emarh M., Ledger W.L.: Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2009;24(1):219-225
12. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2008;23(3):462-477
13. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P.: Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2):CD000056
14. Kousta E., White D.M., Franks S.: Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update* 1997;3(4):359-365
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group: revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19(1):41-47
16. Neveu N., Granger L., St-Michel P., Lavoie H.B.: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2007;87(1):113-120
17. Zain M.M., Jamaluddin R., Ibrahim A., Norman R.J.: Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2009;91(2):514-521
18. Pritts E.A., Atwood A.K.: Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum. Reprod.* 2002;17(9):2287-2299
19. Jacobson T.Z., Barlow D.H., Koninckx P.R., Olive D., Farquhar C.: Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(4): CD001398. Aktualizacja w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(1):CD001398
20. Marcoux S., Maheux R., Berube S.: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1997;337(4):217-222
21. Tinkanen H., Kujansuu E.: In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000;79(2):119-122
22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. *Fertil. Steril.* 2006;86(Supl. 4):S156-S160
23. Hughes E., Fedorkow D., Collins J., Vandekerckhove P.: Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2):CD000155. Aktualizacja w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(3):CD000155
24. Yap C., Furness S., Farquhar C.: Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004;(3):CD003678
25. Evers J.L.H.: Female subfertility. *Lancet* 2002;360(9327):151-159
26. Goverde A.J., McDonnell J., Vermeiden J.P., Schats R., Rutten F.F., Schoemaker J.: Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355(9197):13-18
27. Reindollar R.H., Regan M.M., Neumann P.J., Levine B., Thornton K.L., Alper M.M. i wsp.: A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil. Steril.* 2010;94(3):888-899
28. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 2004;82(Supl. 1):160-163
29. Duffy J.M., Johnson N., Ahmad G., Watson A.: Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;(2):CD001897
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons: Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2008; 90(Suppl.3): S66-S68
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: The role of reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2008; 90(Suppl.3): S250-S253
32. Watson A., Vandekerckhove P., Lilford R.: Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2):CD000221. Aktualizacja w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;(2):CD000221
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons: Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008; 90(Suppl.3): S125-S130
34. Buttram V.C. Jr., Reiter R.C.: Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril.* 1981;36(4):433-445
35. Heinonen P.K., Saarikoski S., Pystynen P.: Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1982;61(2):157-162
36. The ESHRE Capri Workshop: Female infertility: treatment options for complicated cases. *Hum. Reprod.* 1997;12(6):1191-1196
37. Farquhar C., Vandekerckhove P., Arnot M., Lilford R.: Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2):CD001122. Aktualizacja w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001;(4):CD001122
38. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Society for Male Reproduction and Urology: Evaluation of the azoospermic male. *Fertil. Steril.* 2008;90(5 Supl.):74-77
39. Soliman S., Daya S., Collins J., Jarrell J.: A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil. Steril.* 1993;59(6):1239-1244
40. Lewis S.E.M.: The treatment of obstructive azoospermia by intracytoplasmic sperm injection. *Andrologie* 2006;16(1):28-38
41. A Wojda, A Korcz, P Jedrzejczak, M Kotecki, L Pawelczyk, A Latos-Bieleńska, D Wolnik-Brzozowska, J Jaruzelska: Znaczenie badań cytogenetycznych u pacjentów z azoospermia lub ciężka postać oligozoospermii, korzystających z zapłodnienia in vitro. (Importance of cytogenetic analysis in patients with azoospermia or severe oligozoospermia undergoing in vitro fertilization). *Ginekol. Pol.* 2002; 72(11):847-853
42. The Male Infertility Best practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive: Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil. Steril.* 2004;82(Supl. 1):S123-S209
43. O'Flynn O'Brien K.L., Varghese A.C., Agarwal A.: The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil. Steril.* 2010;93(1):1-12
44. Hohmann F.P., Macklon N.S., Fauser B.C.J.M.: A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(1):66-73
45. Agrawal R., Holmes J., Jacobs H.S.: Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2000;73(2):338-343
46. Bassil S.: Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001;18(3):258-263
47. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 2008;90(Supl. 3):S188-S193
48. Ludwig M., Katalinic A., Diedrich K.: Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2001;265(4):175-182
49. Wennerholm U.B., Albertsson-Wikland K., Bergh C., Hamberger L., Niklasson A., Nilsson L. i wsp.: Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998;351(9109):1085-1090
50. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology: 2006 Guidelines for gamete and embryo donation. *Fertil. Steril.* 2006; 86(5 Supl. 1):S38-S50