

# Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti pre klinickú prax

P. Harbulák<sup>(1)</sup>, S. Galo<sup>(2)</sup>, P. Krajkovič<sup>(3)</sup>, M. Petrenko<sup>(4)</sup>

<sup>1</sup>GYN-FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu  
Odborný zástupca pre reprodukčnú medicínu: MUDr. Peter Harbulák, PhD.

<sup>2</sup>ISCARE, Centrum pre asistovanú reprodukciu  
Medicínsky riaditeľ: MUDr. Silvester Galo, PhD.

<sup>3</sup>Sanatórium Helios SK  
Vedúci lekár: MUDr. Peter Krajkovič

<sup>4</sup>I. gynekologicko-pôrodná klinika UNB a LFUK, Bratislava  
Prednosta: prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

Slov. Gynek. Pôrod., 22, 2015, s. 61-63

## Neplodnosť

Za sterilné páry podľa WHO sú považované tie, ktoré v priebehu 12 mesiacov pravidelného nechráneného pohlavného styku nedosiahnu koncepciu<sup>(1)</sup>.

Neplodnosť je problém párov. V 30% ju spôsobuje ženský faktor, v 30% mužský, v 25% je príčina neplodnosti u oboch partnerov a ostatných 15% tvoria nevysvetliteľné príčiny. Plodnosť ženy začína klesať po 27. roku života a významne klesá vo veku nad 35 rokov<sup>(2,3)</sup>. Stúpajúcim vekom partnerov sa súčasne zvyšuje aj výskyt ochorení, ktoré vedú k zhoršeniu reprodukčného zdravia (napr. zápalové ochorenia, endometrióza, prekancerózy a pod.).

Celosvetové štúdie ukazujú, že 10 – 15% párov má problém dospieť ku koncepcii napriek pravidelnému nechránenému pohlavnému styku aj po jednom roku. V priemere iba 56% vyhledá medicínsku pomoc. Najväčším problémom vo väčšine európskych krajín je predčasné ukončenie („dropout“) liečby neplodnosti a to až v 40% (schéma 1). To znamená, že z 56 párov, ktoré vyhledajú medicínsku pomoc, iba 10 dosiahne úspech v liečbe. Neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že situácia na Slovensku je odlišná.

## Neplodnosť ako multifaktoriálny problém

Cesta k otehotneniu u žien s poruchami plodnosti je dlhá a trvá v rozmedzí 3 – 5 rokov<sup>(4)</sup>. Toto obdobie je sprevádzané vysokým emočným stresom, zvlášť u žien, ktorý sa postupne zvyšuje. Muži sú k liečbe neplodnosti rezervovaní.

Náklady na liečbu neplodnosti sú len čiastočne hrazené z verejného zdravotného poistenia.

Do diagnostiky a liečby neplodnosti je začlenených mnoho lekárov – špecialistov.

Na Slovensku neexistuje algoritmus alebo konsenzus v manažmente párov s poruchami plodnosti medzi gynekológmi primárneho kontaktu, urológmi (andrológmi) a centrami asistovanej reprodukcie.

## Ciel' praktického konsenzu

- Sprístupniť párom s poruchami plodnosti adekvátnu a efektívnu liečbu štandardizáciou diagnosticko – liečebného postupu.
- Zefektívniť spoluprácu medzi gynekológmi primárneho kontaktu, urológmi a centrami asistovanej reprodukcie.

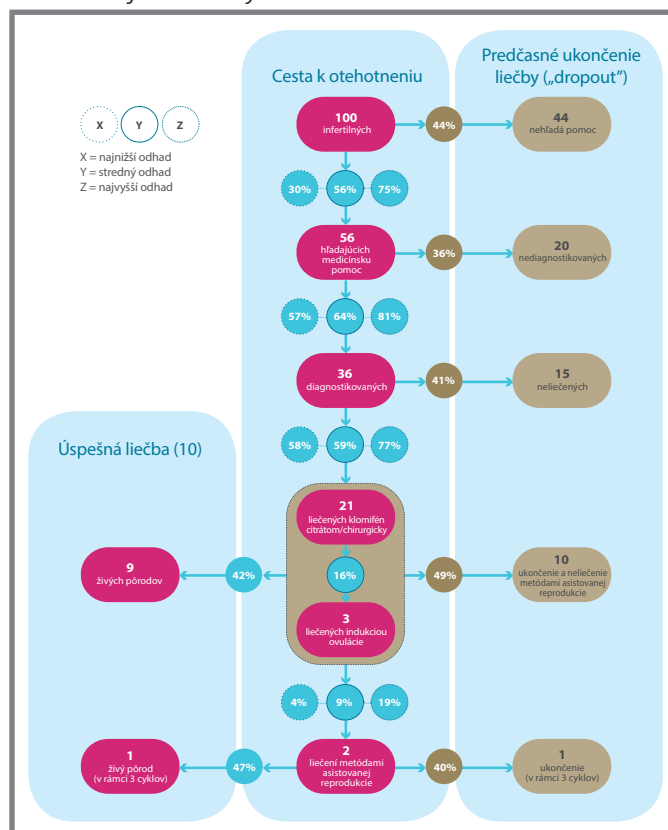
Praktický konsenzus manažmentu neplodných párov zahŕňa:

- Skrining, resp. stanovenie ovariálnej rezervy u žien starších ako 30 rokov, ktoré plánujú v budúcnosti otehotnieť.
- Algoritmus diagnostiky a liečby páru s poruchami plodnosti gynekológom primárneho kontaktu.

## Skrining – stanovenie ovariálnej rezervy u žien vo veku 30 rokov a viac, ktoré plánujú v budúcnosti otehotnieť

Gynekológ primárneho kontaktu všetkým ženám vo veku 30 rokov a viac, ktoré plánujú v budúcnosti otehotnieť, odporúča test na stanovenie ovariálnej rezervy – AntiMüllerov hormón (AMH).

Schéma 1. Efektivita cesty k otehotneniu<sup>(4-15)</sup>



## Interpretácia výsledkov testu<sup>(17)</sup>

### Ženy vo veku 30 rokov a viac

Ak je hodnota AMH menej ako 1 ng/ml (nízka ovariálna rezerva), gynekológ primárneho kontaktu odosiela pár do centra pre asistovanú reprodukciu.

### Ženy vo veku 25–29 rokov

Ak je hodnota AMH menej ako 1,5 ng/ml (nízka ovariálna rezerva), gynekológ primárneho kontaktu odporúča vykonať sčítanie počtu antrálnych folikulov (AFC).

**Ovariálna rezerva.** Znamená funkčný potenciál vaječníka, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov. Stanovením ovariálnej rezervy sa môžu páry lepšie rozhodnúť o budúcom tehotenstve<sup>(18,19)</sup>.

**AMH – AntiMüllerov hormón.** Je to hormón, ktorý produkujú samotné ovárie v bunkách granulózy pre-antrálnych a antrálnych folikulov. Obmedzuje rast folikulov, kým nedosiahnu stav diferenciácie a teda začnú byť senzibilné na FSH. Hladina AMH predstavuje počet (zásobu) folikulov, ktoré sú schopné diferenciácie a rastu až do dominantného folikulu. Je významným prediktorom starnutia ovárií<sup>(20)</sup>. Stanovením hladiny AMH hodnotíme ovariálnu rezervu a súčasne i pravdepodobnosť otehotnenia. Má pravdepodobne najvýhodnejšie použitie v praxi pre možnosť jeho stanovenia v rôznych fázach cyklu. AMH test sa vykonáva zo vzorky krvi.

**AFC – Počet antrálnych folikulov.** Stanovenie počtu antrálnych folikulov (AFC) sa vykonáva pomocou transvaginálnej ultrasonografie v skorej folikulárnej fáze. Spočítavajú sa zvyčajne folikuly priemeru 2 – 10 mm na oboch ováriách. Na základe počtu týchto folikulov sa stanoví predpoveď ovariálnej rezervy<sup>(21)</sup>. AFC je užitočná, ale menej presná metóda ako AMH.

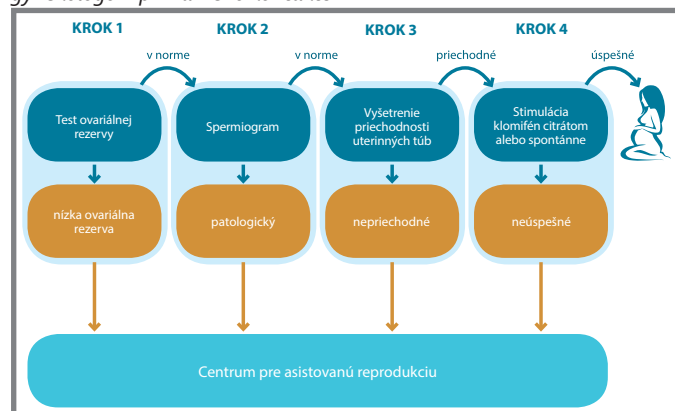
## Diagnostika a liečba neplodného páru gynekológom primárneho kontaktu

Neplodnosť je diagnostikovaná a liečená na základe 4 krokov (schéma 2).

### KROK 1 – Test ovariálnej rezervy

Gynekológ primárneho kontaktu vykoná testy na zhodnotenie ovariálnej rezervy (AMH, AFC).

Schéma 2. Štyri kroky v diagnostike a liečbe párov s poruchami plodnosti gynekológom primárneho kontaktu



### Ženy vo veku 25 – 29 rokov

- ak je hodnota AMH menej ako 1,5 ng/ml (nízka ovariálna rezerva) alebo ak AFC je v rozmedzí 0 – 7, odosiela pár do centra pre asistovanú reprodukciu.
- ak je hodnota AMH viac ako 1,5 ng/ml (normálna ovariálna rezerva) alebo AFC viac ako 8, odošle muža k urológovi (andrológovi) alebo do centra pre asistovanú reprodukciu na spermio-gram.

### Ženy vo veku 30 rokov a viac:

- ak je hodnota AMH menej ako 1 ng/ml (nízka ovariálna rezerva) alebo ak AFC je v rozmedzí 0 – 7, odosiela pár do centra pre asistovanú reprodukciu.
- ak je hodnota AMH viac ako 1 ng/ml (normálna ovariálna rezerva) alebo AFC viac ako 8, odošle muža k urológovi (andrológovi) alebo do centra pre asistovanú reprodukciu na spermio-gram.

## KROK 2 – Spermiogram

Gynekológ primárneho kontaktu:

- ak je spermio-gram v norme, vykoná verifikáciu priechodnosti vajíčkovodov
- ak je spermio-gram patologický, odošle pár do centra pre asistovanú reprodukciu (schéma 3)

## KROK 3 – Vyšetrenie priechodnosti uterinných túb, diagnostika vnútorného genitálu

Gynekológ primárneho kontaktu:

- ak sú oba vajíčkovody nepriechodné, odošle pár do centra pre asistovanú reprodukciu.
- ak je priechodný aspoň jeden vajíčkovod, normálna ovariálna rezerva a u muža je normospermia, uskutoční u žien v snahe otehotnieť 1 – 3 cykly stimulácie klomiféncitrátom (clostilbegyt).

## KROK 4 – Stimulácia klomiféncitrátom (clostilbegyt)

Gynekológ primárneho kontaktu:

- odošle pár do centra asistovanej reprodukcie po 3 neúspešných cykloch stimulácie klomiféncitrátom (clostilbegyt).

## Záverečné odporúčania:

Testy ovariálnej rezervy (AMH, AFC) a spermio-gram vykonať bezodkladne.

Gynekológ primárneho kontaktu u žien starších ako 35 rokov najneskôr po 6 mesiacoch neúspešnej snahy otehotnieť odosiela pár do centra asistovanej reprodukcie.

Schéma 3. Referenčné hodnoty normálneho spermio-gramu podľa WHO 2010<sup>(22)</sup>

Parameter	Spodná referenčná hodnota
Objem	>1,5 ml
Celkový počet spermíí v ejakuláte	39 miliónov
Koncentrácia spermíí na milliliter (ml)	15 miliónov
Celková motilita (PR+NP)	40 %
Koncentrácia progresívne pohyblivých spermíí (PR)	>32 %
Vitalita („živé spermie“)	>58 %
Normálna morfológia spermíí	> 4 %

Gynekológ primárneho kontaktu u žien starších ako 37 rokov bezodkladne odosiela pár do centra asistovanej reprodukcie.

Pri prvej stimulácii ovulácie sa odporúča dávka klomiféncitrátu 50 – 100 mg počas 5 dní. Pokiaľ nedôjde prvý mesiac k rastu dominantného folikulu, možno dávku klomiféncitrátu zvýšiť o 50 mg denne. Maximálna odporúčaná dávka je 200 mg denne. Ďalšie zvyšovania dávky klomiféncitrátu nemá z hľadiska pravdepodobnosti otehotnenia žiadny význam.

#### Literatúra

1. ZEGERS-HOCHSCHILD, F., ADAMSON, G.D., DE MOUZON, J., et al.: On behalf of ICMART and WHO, The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. 24(11), 2009, Human Reprod, 2683-2687.
2. FERTILITY: assessment and treatment for people with fertility problems (update), 2012, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
3. BROEKMANS, F.J., KWEE, J., HENDRIKS, D.J.: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Human Reprod Update, 12, 2006, 685-718.
4. Názory a klinická prax slovenských gynekológov v súvislosti s neplodnosťou a IVF centrami na Slovensku a v Českej republike, TNS, Slovakia 2015.
5. BOIVIN, J., BUNTING, L., COLLINS, J.A., et al.: International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Human Reproduction, 22(6), 2007, 1506-1512.
6. OAKLEY, L., DOYL, P., MACONOCHE, N.: Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. Human Reprod, 23(2), 2008, 447-450.
7. COLLINS, J.A., et al.: Overall prognosis with current treatment of infertility. Human Reprod Update, 10(4), 2004, 309-316.
8. EIJKEMANS, M.J.C., LINTSEN, A.M.E., HUNAU, C.C., et al.: Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. Human Reprod 23(7), 2008, 1627-1632.
9. SCHRÖDER, A.K., KATALINIC, K., DIEDRICH, K., et al.: Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. Reprod BioMed Online, 8(5), 2004, 600-606.
10. STOLWIJK, A.M., et al.: Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. Human Reprod, 15(1), 2000, 203-209.
11. OLIVIVUS, K., et al.: Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril, 77(3), 2002, 505-510.
12. Roest, J., et al. Cumulative pregnancy rates and selective drop-out of patients in in-vitro fertilization treatment. Human Reprod, 13(2), 1998, 339-341.
13. CROUCHER, C.A., et al.: Predictive value of the results of first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles. Human Reprod, 13(2), 1998, 403-408.
14. BRANDES, M., et al.: When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. Human Reprod, 24(12), 2009, 3127-3135.
15. LAND, J.A., et al.: Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. Fertil Steril, 68(2), 1997, 278-281.
16. RAJKHOWA, M., et al.: Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. Human Reprod, 21(2), 2006, 358-363.
17. LAMARCA, A., SUNKARA, S.K.: Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Human Reprod Update, 20(1), 2014, 124-140.
18. WEENEN, C., LAVEN, J.S, VON BERGH, A.R.: Themmen AP. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Human Reprod, 10, 2004, 77-83.
19. MUTLU, M.F., ERDEM, M., ERDEM, A., et al.: Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. Assist Reprod Genet, 30, 2013, 657-665.
20. GLEICHER, N., et al.: Barad. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod Biol Endocrinol 9, 2011, 23.
21. DOMINGUESA, T.S., ROCHAA, A.M., SERAFINIA, P.C.: Tests for ovarian reserve: reliability and utility. Current Opinion Obstet Gynecol, 22, 2010, 271-276.
22. COOPER, T.G., NOONAN, E., VONECKARDSTEIN, S., et al.: Vogel song. World Health Organization reference values for human semen. Characteristics. Human Reprod Update, 16(3), 2010, 231-245.

#### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. P. Harbulák, PhD.  
GYN-FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu  
Záhradnícka 42, 821 08 Bratislava  
e-mail: peter.harbulak@gyn-fiv.sk