

Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności

Waldemar Kuczyński, Rafał Kurzawa, Przemysław Oszukowski, Leszek Pawelczyk, Ryszard Poręba, Stanisław Radowski, Marian Szamatowicz, 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 połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, prowadzonego przez przygotowaną do tego kadre w ośrodkach stosujących właściwe 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 też u specyficznych grup pacjentów. Dotyczy to zarówno diagnostyki jak i najbardziej efektywnych metod leczenia (BAT - Best Available Technology). Zadanie to jest realizowane przez instytucje nadzorcze (np. w Polsce - AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych) lub profesjonalne ciała eksperckie o zasięgu krajowym lub międzynarodowym. Opracowują one standardy postępowania medycznego (rekomendacje oraz wytyczne) realizując koncepcję „medycyny opartej o dowody naukowe” (EBM- Evidence Based Medicine). Zakłada ona wykorzystanie danych medycznych o najwyższym stopniu wiarygodności, uzyskanych w wyniku prospektywnych randomizowanych badań klinicznych (RCT, metanalizy).

Postępy w rozumieniu przyczyn niepłodności oraz doświadczenia płynące ze stosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART), uświadomiły trudności i ograniczenia takiej metodologii działania. Wynikają one z ograniczonej liczby wiarygodnych badań klinicznych oraz faktu, 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 oraz standardów ogólnej opieki medycznej. Są to główne przyczyny małego upowszechnienia rekomendacji oraz ich implementacji do codziennej praktyki medycznej.

Z tego względu eksperci w dziedzinie rozrodu, skupieni wokół polskich organizacji naukowych (SPIN – Sekcji Płodności i Niepłodności PTG i PTMR – Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu) podjęli próbę opracowania krajowych rekomendacji w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności. Mając świadomość że nie ma rzeczy całkowicie uniwersalnych, w tym również procedur medycznych, przyjęto założenie wykorzystania rzetelnych danych uzyskanych w wyniku badań klinicznych o największej wartości nie zaniedbując 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 raczej na wskazanie argumentów oraz źródeł wiedzy przemawiających za określonym rozwiązaniem problemu. Wybór postępowania powinien być autonomiczną decyzją lekarza, co pozwala zapewnić indywidualne podejście do każdego pacjenta w ramach wyznaczonych przez rekomendacje możliwości. Takie postępowanie realizuje koncepcję zapewnienia pacjentowi najlepszej jakości opieki medycznej poprzez aktywne zaangażowanie profesjonalistów w rozwiązanie indywidualnych potrzeb pacjenta i ochronę interesu społecznego.

1. Diagnostyka niepłodności .

Roczny okres oczekiwania na ciążę jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki, która zawsze powinna dotyczyć obojga partnerów [11,37].

W uzasadnionych medycznie sytuacjach okres ten może ulec skróceniu. Wcześniejsze wdrożenie diagnostyki należy rozważyć, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze rzadkich miesiączek (oligomenorrhea) lub ich braku (amenorrhea), istnieje podejrzenie patologii narządu rodnoego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności [11,27,37,40].

1.1 Zalecenia dotyczące oceny płodności kobiet

U kobiety powinno zostać przeprowadzone badanie podmiotowe, przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, wybrane badania hormonalne oraz badania obrazowe [37].

Diagnostyka powinna obejmować wywiad dotyczący regularności krwawień miesięcznych i ocenę jajczkowania (jednorazowy pomiar stężenia progesteronu na siedem 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 [11,37].

Z powodu trudności metodologicznych i/lub niskiej specyficzności nie rekomenduje się rutynowego wykonywania testu postkoitalnego, biopsji i datowania endometrium oraz badań immunologicznych [37].

Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodnoego u kobiety (bez obciążeń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i (lub) badaniach dodatkowych) są: ultrasonografia, histerosalpingografia (HSG) i histerosalpingosonografia kontrastowa (HyCoSy). Przy klinicznym podejrzeniu występowania zmian jajowodowych metodą z wyboru jest laparoscopia z badaniem drożności jajowodów, a przy podejrzeniu zmian macicznych – histeroscopia [27,37].

1.2. Zalecenia dotyczące oceny płodności mężczyzn

Podstawowym testem diagnostycznym jest badanie nasienia, przeprowadzone w warunkach standardowej oceny seminologicznej na zasadach określonych przez WHO (V edycja) [49]. W celu rozpoznania azoospermii, potrzebne jest dwukrotne badanie nasienia przeprowadzone w odstępie 3 miesiące [9,10,34,49].

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) nie są wymagane do diagnozowania męskiej niepłodności [10,17,37].

Komputerowa analiza nasienia (CASA) nie znalazła powszechnego zastosowania w podstawowej ocenie nasienia jednak obiektywność pomiaru oraz możliwość dokumentacji wyników stanowi o ich przydatności w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych.

Ocena endokrynologiczna pacjenta i badanie USG powinny być wykonane po stwierdzeniu odchyień w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia. W takiej sytuacji standardem diagnostycznym jest pomiar stężeń gonadotropin, prolaktyny i testosteronu w surowicy [11,34,37].

2. Zaburzenia jajczkowania i stymulacja monoowulacji.

Klinicznie zaburzenia owulacji manifestują się nieprawidłowymi rytмами krwawień miesięcznych o typie rzadkich (oligo-), częstych (poli-) miesiączek, ich braku (amenorrhea) oraz krwawień czynnościowych [37].

Brak owulacji w danym cyklu może zostać potwierdzony poprzez oznaczanie 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 [37].

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 [37].

U kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które pragną zajść w ciążę należy farmakologicznie indukować monoowulację [2,18,37]].

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 [37].

Sposób indukcji owulacji zależy od przyczyny braku jajczkowania. U pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora D2 dopaminy. U pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCO) podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczzone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych [2,18,22,25,26,44]. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu może być wskazane podanie metforminy [25,31,44,52]. Inne preparaty, takie jak tamoksifen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak wskazań rejestracyjnych do zastosowania tych leków. Podawanie samych progestagenów w cyklu nie indukuje owulacji, zatem u kobiet z brakiem jajczkowania, nie jest metodą służącą leczeniu niepłodności [35].

U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH [18].

Stymulację monitoruje się za pomocą badania ultrasonograficznego. Gdy w jajniku obecny jest dojrzały pęcherzyk (jednak nie więcej niż 3) o wymiarach 18 - 20mm rekomenduje się podanie hCG w celu wywołania zastępczego piku owulacyjnego [37].

3. 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 oraz 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[37].

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 specyficznego markera biochemicznego endometriozy [37].

W I lub II stopniu endometriozy laparoskopowe usunięcie jej ognisk oraz ewentualnych zrostów może poprawić płodność oraz zwiększyć odsetek ciąż [24,30,37].

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 [37].

Leczenie zależy od zaawansowania choroby oraz wieku pacjentki. U pacjentek do 35 roku życia z I lub II stopniem endometriozy rozpoznanym 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 [37,45].

U pacjentek z zaawansowaną endometriozą (III i IV stopnia) wskazane jest leczenie operacyjne polegające na usunięciu widocznych ognisk endometriozy oraz przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych [7]. Pacjentki ze znacznie zaawansowaną endometriozą, z uszkodzonymi jajowodami lub po 35 roku życia powinny być leczone z zastosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego [37,45].

Nie ma wiarygodnych dowodów, że samo leczenie farmakologiczne endometriozy lub włączane po zabiegu operacyjnym poprawia płodność, dlatego też u kobiet starających się o dziecko nie powinno być stosowane [23,50].

4. 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 [13,16,36,42].

W grupie wiekowej <30 roku życia, gdy 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) [37].

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 [37].

W grupie par, które nie zaszły w ciążę po inseminacjach oraz w grupie wiekowej pacjentek powyżej 39 lat rekomenduje się leczenie w programie zapłodnienia pozaustrojowego [37].

Niepłodności idiopatycznej nie leczy się podawaniem gestagenów w drugiej fazie cyklu [35], immunoterapią, agonistami dopaminy ani antybiotykoterapią. Brak jest dowodów, że stosowanie tych metod poprawia wskaźniki ciąż [13].

5. Postępowanie operacyjne w leczeniu niepłodności

Przy podejrzeniu patologii jajowodów, zmian w jamie macicy (mięśniaki, zrosty, przegroda jamy macicy), endometriozy rozważa się postępowanie operacyjne. W celu utrwalenia efektu leczenia

operacyjnego we wszystkich opisanych poniżej przypadkach rekomenduje się postępowanie przeciwzrostowe [12,37].

5.1 Czynniki jajowodowy

Korekta operacyjna jajowodów zalecana jest u młodych pacjentek z błoniastymi zrostami i (lub) nieznacznymi zmianami w strzępkach jajowodów, pogrubieniem i zwężeniami jajowodów ale zachowaną drożnością światła jajowodu (zawsze po wykluczeniu czynnika męskiego). Pacjentka powinna zostać poinformowana, że po leczeniu operacyjnym zmienionych chorobowo jajowodów występuje zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej [15,21,37].

Przy braku ciąży w ciągu 12 miesięcy od przeprowadzonej plastyki jajowodów oraz u pacjentek niepełnych po 35 roku życia z patologią proksymalnego i (lub) dystalnego odcinka jajowodów zaleca się wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego [37,47].

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 polegające jedynie na ich nacinaniu [37,47].

5.2 Mięśniaki macicy

Nie jest jednoznacznie określony wpływ na płodność mięśniaków, które nie deformują jamy macicy. Przyjmuje się, że negatywny wpływ mają mięśniaki śródścienne o wymiarach przekraczających 4 cm [6,41]. Myomektomia jest procedurą względnie bezpieczną, jednak zaleca się technikę operacyjną z zastosowaniem szwów zamiast elektrokoagulacji [8,37,41].

Mięśniaki podśluzówkowe zniekształcające i wpuklające się do jamy macicy przynajmniej w 50% ich objętości powinny być usuwane na drodze histeroskopii. Po rekonwalescencji zaleca się wtórną histeroskopię diagnostyczną [37,41].

5.3 Przegroda i zrosty jamy macicy

Histeroskopowe usunięcie przegrody jest zalecane u kobiet z nawracającymi poronieniami oraz jeżeli wcięcie w dnie przekracza 10 mm. Podobnie, wykonanie histeroskopii zaleca się u kobiet z podejrzeniem zrostów wewnątrzmacicznych i zaburzeniami miesiączkowania. Po zabiegach zaleca się estrogenoterapię oraz wtórną histeroskopię diagnostyczną [19,37].

5.4 Polipy endometrialne

Nie wykazano, by polipy endometrialne o wielkości do 2 cm 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 [37].

5.5 Torbiele endometrioidalne jajników

W kobiet z torbielami endometrialnymi o średnicy <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 torbieli endometrioidalnych. W przypadku ich wykonania, należy podać profilaktyczną dawkę antybiotyku o szerokim spektrum działania [12,37,39].

5.6 Zespół PCO

Laparoskopowe leczenie zespołu policystycznych jajników (elektrokauteryzacja, laserowy drilling lub częściowa klinowa resekcja jajników) powinno być stosowane wyłącznie u kobiet, które nie odpowiadają na stymulację jajeczkowania [2,14].

6. 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, steroidami. Dlatego nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego w tej grupie pacjentów [34,37].

Poprawę płodności po leczeniu można uzyskać u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (leczenie preparatami gonadotropin i hCG) oraz z hiperprolaktynemią (leczenie agonistami dopaminy) [34].

Brak jest dowodów na poprawę płodności u mężczyzn z prawidłowymi wynikami spermogramu poddanych operacji usunięcia żyłaków powrózka nasiennego. Również nie ma dowodów na to, aby usunięcie subklinicznych żyłaków powrózka nasiennego poprawiało płodność mężczyzn z nieprawidłowym badaniem nasienia. Leczenie operacyjne żyłaków powrózka nasiennego nie może być zatem rekomendowane jako podstawowe leczenie niepłodności męskiej [34,37,51].

Nie wykazano, aby leczenie stanów zapalnych poprawiało płodność mężczyzny. Dowody o poprawie płodności mężczyzn leczonych preparatami o działaniu antyoksydacyjnym i N-acetylokarnityną są wątpliwe [37].

Przy azoospermii i braku możliwości pozyskania plemników z najądrzy lub jąder, postępowaniem z wyboru jest wykonanie inseminacji domacicznych z wykorzystaniem nasienia dawcy [33].

7. 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 od obojga partnerów. Obowiązuje restrykcyjny dobór dawców nasienia [5]. Materiał musi pochodzić z banków nasienia, których licencjonowanie przeprowadzono zgodnie z wymogami dyrektywy Wspólnoty Europejskiej 2006/86/WE. 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 [37].

8. Inseminacja domaciczna

Wskazania do zabiegu obejmują: niepłodność idiopatyczną, endometriozę I lub II stopnia, oraz łagodny czynnik męski niepłodności (w tym zaburzenia ejakulacji). Warunkiem niezbędnym jest ocena budowy anatomicznej narządu rodnego i miednicy mniejszej kobiety [13,16,37,42].

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 w tym celu jest cytrynian klomifenu [22], a w przypadku braku odpowiedniej reakcji na lek, wystąpienia silnych efektów antyestrogennych oraz gdy 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 [37].

9. Zapłodnienie pozaustrojowe

9.1 Wskazania, kwalifikacja i przygotowanie do procedury

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod leczenia niepłodności [37,38].

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. ICSI stosuje się przy czynniku męskim niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopatycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. ICSI plemnikami pobranymi z jądra lub najądrzy jest postępowaniem z wyboru przy azoospermii [28,34].

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 [37].

Przed zapłodnieniem pozaustrojowym metodą ICSI u mężczyzn z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligoastenoteratozoospermią należy wykonać kariotyp i zaleca analizę delecji chromosomu Y [46]. Testy genetyczne na obecność mutacji genu CFTR powinny być zalecone partnerce mężczyzny z rozpoznaniem obustronnym wrodzonym brakiem nasieniowodów (CBAVD). Gdy ich wyniki są nieprawidłowe, testy wykonuje się także u tego mężczyzny [32,33].

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, HIV. Dodatkowo rekomenduje się badania w kierunku chlamydiego i kiły [37].

9.2 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 [37].

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 [20]. 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, palących 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 [1,3,4,29]. Niezależnie od grupy pacjentek, dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin posiadających aktywność LH, której głównym nośnikiem jest gonotropina kosmówkowa (hCG) zawarta w HP-hMG.

Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie. Celem stymulacji jest umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. hCG należy podać po stwierdzeniu pęcherzyków o wymiarach przekraczających 17-18 mm [37].

9.3 Przeniesienie zarodka do macicy i suplementacja fazy lutealnej

W grupie młodych pacjentek zaleca się przeniesienie do jamy macicy jednego lub dwóch 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 [37].

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 [35]. Do suplementacji stosuje się zarówno leki zawierające dydrogesteron 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. Brak jest również dowodów na większą skuteczność suplementacji fazy lutealnej po dodatkowym stosowaniu estradiolu, kwasu acetylosalicylowego, agonistów receptora (D2) dopaminy i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej [37].

9.4 Mrożenie zarodków

Pozostałe zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym muszą być kriokonserwowane – metodą mrożenia wolnego albo witrifikacji. Program mrożenia zarodków zwiększa skumulowaną częstość urodzeń oraz umożliwia realizację programu transferu jednego zarodka [37,48].

9.5 Leczenie niepłodności u pacjentek z dysgenezją 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 [37,39,43].

10. 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, tym samym metoda ta nie jest w stanie pomóc m. in. kobietom z niewydolnością jajników, zaawansowaną endometriozą, niedrożnością lub ograniczeniem drożności jajowodów, oraz w męskim czynniku 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 [37].

1. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 338–43.
2. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. 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: 219-25.
3. 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: 258–63.
4. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987; 47: 597–602.
5. British Andrology Society. British Andrology Society guidelines for the screening of semen donors for donor insemination. *Hum Reprod* 1999; 14: 1823–6.
6. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441–5.
7. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271–4.
8. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433–45.
9. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 73–82.
10. Collins JA. Evidence-based infertility: evaluation of the female partner. *International Congress Series* 2004 1266, 4, 57-62
11. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15:723-32.
12. Duffy JM, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001897.
13. Evers JLH. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360, 151–159.
14. 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. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001122.
15. Gillett WR, Clarke RH, Herbison GP. First and subsequent pregnancies after tubal microsurgery: evaluation of the fertility index. *Fertil Steril* 1997; 68: 1033–42.
16. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13–8.
17. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima S, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345: 1388–1393.

18. Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Watson H, Sagle M, Franks S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6: 1095-1099.
19. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 157–62.
20. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. 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.
21. Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71: 785–95.
22. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000056.
23. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000155. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000155.
24. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001398.
25. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Anyaoku V et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 1105-1111.
26. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 359–65.
27. Kovanci E Carson SA Female Infertility and the evaluation of the infertile couple. *Clinical Gynecology*. Elsevier 2006, 751-765
28. Lewis SEM. The treatment of obstructive azoospermia by intracytoplasmic sperm injection. *Andrologie* 2006;16: 28–38.
29. 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: 175–82.
30. 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: 217–22.
31. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. 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; Jan; 87(1): 113-20.
32. O’Flynn O’Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 1–12.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2008;90:S74–7.

34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl): S264–7.
35. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 2287–99.
36. Richard H. Reindollar, Meredith M. Regan, Peter J. Neumann, Bat-Sheva Levine, Kim L. Thornton, Michael M. Alper, Marlene B. Goldman A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and Sterility* 2010; 94, 3, 888-899.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. 2004.
38. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 1239–44.
39. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Female infertility: treatment options for complicated cases. *Hum Reprod* 1997; 12: 1191–6.
40. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril*, 86, 5, 1, 2006, S248-S252
41. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons Myomas and reproductive function. *Fertility and Sterility* 2008, 90, 5, Suppl 1, S125-S130.
42. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S160-3.
43. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines for gamete and embryo donation. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S38 –50.
44. 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; 41–7.
45. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119–22.
46. van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11(Suppl 4): 1–24.
47. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000221.
48. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998; 351: 1085–90.
49. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 5th edition. Cambridge: Cambridge University Press 2010.

50. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3 (CD003678).
51. Yarborough MA, Burns JR, Keller FS. Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles. *J Urol* 1989; 141: 1372–4.
52. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. 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