

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 86

MUDr. Karel Řežábek, CSc.

ASISTOVANÁ REPRODUKCE PRO LÉKAŘE

4. aktualizované a doplněné vydání

1 ÚVOD

Všichni jsme se narodili rodičům, kteří tedy zjevně byli plodní. Proto si většina lidí nepřipouští, že by se problém s neplodností mohl týkat právě jich. Věnují se studiu, práci, kariéře, cestování a odkládají početí a narození dětí na pozdější dobu. Svoji plodnost pokládají za něco, co je jisté, zaručené a co zatím může počkat.

Ve skutečnosti se s diagnózou neplodnosti setkává mnoho lidí, každý šestý pár. Příčina je téměř stejně často na straně muže jako na straně ženy. Naštěstí jsou moderní léčebné metody velmi úspěšné. Většina neplodných párů po léčbě počne dítě.

Vždy je třeba brát v úvahu závažný faktor související s plodností, a to je čas. I mladá zdravá žena spolu s mladým zdravým mužem potřebuje k otěhotnění několik „pokusů“ – několik menstruačních cyklů.

S každým menstruačním cyklem přichází nová naděje na otěhotnění. Zároveň však každý měsíc žena stárne. Od 35 let věku ženy začne naděje na otěhotnění výrazně klesat, po 42 letech se blíží nule. Zcela jistě je to dáno stárnutím vajíček, nikoli dělohy. Po menopauze již žena nemůže otěhotnět vůbec – nebereme-li v úvahu přijetí darovaných oocytů.

Také muž s postupujícím časem stárne. I když tvorba spermií může pokračovat do vysokého věku, s léty se kumulují různé toxické vlivy a spermatogeneze se mnohdy zhoršuje. K tomu se může přidat impotence, hypertenze, diabetes, deprese a také úrazy vedoucí k nemožnosti ejakulace.

A tak pamatujme, že ***nejlepší prevencí neplodnosti je otěhotnět včas.***

Vyšetření pro neplodnost a event. léčbu většinou zahajuje terénní gynekolog. Podle výsledků vyšetření a léčby může následně předat neplodný pár na specializované pracoviště reprodukční medicíny, kde jsou dostupné metody asistované reprodukce, o nichž tato kniha pojednává především.

Tato kniha je tedy určena jak terénním gynekologům, tak lékařům pracovišť reprodukční medicíny.

KE ČTVRTÉMU VYDÁNÍ

Pracovníkům v asistované reprodukci je vždy radostí každé nově počaté a narozené dítě. Vložili do něj své znalosti, čas, mnohdy i empatii a naději, že to vše bude k dobrému. Když tato kniha vychází už ve čtvrtém – aktualizovaném a doplněném – vydání, po rozebrání těch předchozích, je to z hlediska autora obdobné.

Její čtvrté vydání zachycuje změny jak odborné, které v uplynulých letech nastaly, tak i důležité změny v zákonech. Přináší i statistická data z Národního registru asistované reprodukce ČR, která doplňují obraz tohoto oboru a poskytují i vyčíslení pravděpodobností různých druhů léčby.

PAMATUJ: většině neplodných párů dokáže medicína pomoci.

2 REPETITORIUM

2.1 NEPLODNOST

Neplodnost je vždy *diagnózou páru*, tedy konkrétního muže a konkrétní ženy. *Za neplodný považujeme pár v případě, že nedojde k otěhotnění po jednom roce pravidelného nechráněného pohlavního styku.*

Hranice jednoho roku je samozřejmě stanovena uměle, některé definice uvádějí dobu až dvouletou. Na druhé straně teprve stanovení – vyslovení – diagnózy choroby (zde neplodnosti) je racionálním důvodem pro aktivní léčbu. Vyčkávat se zahájením vyšetření a event. léčby po celé dva roky by mohlo být ve vyšším věku ženy rizikové – s postupujícím časem bude její plodnost rychle klesat. Vyšetření pro neplodnost proto zahajujeme vždy s přihlédnutím k věku ženy – u žen nad 35 let mnohdy nečekáme ani uvedený jeden rok.

V české terminologii je *neplodnost* označována jako *sterilita*. *Infertilitou* rozumíme neschopnost donosit dítě. V anglosaské literatuře se však běžně termínem „infertility“ označuje neplodnost všeobecně a termín „sterility“ se téměř nepoužívá.

Sterilitu označíme za primární, pokud žena nebyla nikdy v životě těhotná. Sterilita sekundární znamená, že již těhotná byla, i když těhotenství skončilo třeba potratem nebo bylo ukončeno uměle.

2.2 ASISTOVANÁ REPRODUKCE

2.2.1 Definice

Asistovaná reprodukce (AR) je obor medicíny, který *pracuje mimo tělo člověka se spermiemi, vajíčky a embryi, a to s cílem otěhotnění ženy*. Naprostá většina postupů AR je určena k léčbě či prevenci patologického stavu – neplodnosti, jen v oblasti skladování zárodečných buněk a preimplantační genetické diagnostiky AR samotnou léčbu neplodnosti přesahuje. Léčba

neplodnosti je tedy primárním cílem asistované reprodukce a především z tohoto pohledu je i tato kniha psána.

Léčbu neplodnosti metodami AR podle zákona provádíme v České republice (ČR) vždy u neplodného páru, tedy muže a ženy, přičemž nemusejí být manželé.

Zdaleka ne všechny neplodné páry potřebují nejsofistikovanější léčbu metodami AR, naopak – mnoho neplodných žen otěhotní po jednoduché stimulaci ovulace klomifenem. Úspěchy metod AR, často medializované v tisku i v televizi, vzbuzují někdy falešný dojem dvojího druhu. Jednak že žena s jejich pomocí určitě a hned otěhotní, jednak že bez nich sterilitu vyléčit nelze. Ani jeden extrém není pravdivý, metody AR mají své indikace a podmínky, výhody i rizika.

2.2.2 Metody asistované reprodukce

- **Arteficiální inseminace (AI)** – vnesení spermií do pohlavního ústrojí ženy. Podle zdroje spermií rozlišujeme umělou inseminaci od manžela (AIH – artificial insemination from husband) nebo umělou inseminaci od dárce (AID – artificial insemination from donor). Inseminaci lze provést do pochvy nebo na děložní hrdlo, většinou se však pro maximální využití spermií provádí intrauterinní inseminace (IUI) *vstříknutím* spermií do dělohy. Před tím se spermie musí dobře vyčistit a zbavit bakterií a seminální plasmy.

Indikace: mírně subnormální parametry spermiogramu, negativní postkoitální test, idiopatická sterilita, rozmrazení spermatu manžela při jeho nepřítomnosti např. pro dlouhodobou služební cestu, impotenci, anejakulaci, vaginismus, event. při azoospermii (AID).

Podmínky: preovulační folikul na té straně, kde je průchodná tuba, ve spermiogramu (SPG) alespoň 5 mil./ml progresivně pohyblivých spermií před laboratorní úpravou – tato podmínka je relativní, s poklesem koncentrace naděje na otěhotnění ale výrazně klesá (na rozdíl od ICSI – viz níže, které je při oligoastenoteratospermii (OATS) metodou volby).

- **In vitro fertilizace a embryotransfer (IVF ET)**, tedy odběr vajíčka, jeho laboratorní ošetření – kultivace se spermii, sledování vývoje – a přenesení vzniklého embrya do dělohy. Často se užívá jen název IVF a doplněk ET se považuje za samozřejmý. IVF je nejdůležitější metodou AR a její

klasickou indikací je neprůchodnost vejcovodů a od zavedení ICSI i OATS. Přínosem je též u endometriózy a snad i u imunologické příčiny neplodnosti. IVF je indikováno i tam, kde při stimulaci ovarii roste více folikulů a hrozí riziko mnohočetné gravidity (syndrom polycystických ovarii, PCO). U žen s hrozícím předčasným selháním ovarii IVF umožní (ve zkracujícím se čase, kdy ovaria ještě folikuly obsahují) získat maximum dostupných oocytů, vybrat embryo pro transfer a zbylá kvalitní embrya kryokonzervovat. S výhodou provedeme IVF (většinou s ICSI na část oocytů) při idiopatické sterilitě – ověříme zralost oocytů, jejich oplození a vývoj, a díky vyššímu počtu folikulů/oocytů zvyšujeme naději na brzké otěhotnění. Stále častěji je IVF indikováno z genetické indikace – provedení PGT.

Podmínky: žena nemá jasné ovariální selhání (vyčerpání) a jsou zajištěny spermie k oplození (viz níže ICSI, MESA, TESE, spermie dárce). Dosažitelnost ovarii k odběru oocytů. Vždy zvažujeme celkový zdravotní stav ženy s ohledem na stimulaci (hyperestrogenní stav s následným hyperkoagulačním stavem), riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu (OHSS), a zvažujeme i únosnost budoucího těhotenství. Je vhodné vždy probrat s pacienty (nevelkou, ba i nepatrnou) naději na úspěch, viz níže, aby mohli dát plně informovaný souhlas.

- **Intracytoplasmatická injekce spermie (ICSI – intracytoplasmic sperm injection),** tedy injekce (jedné) spermie přímo do vajíčka. Jde o nejúčinnější metodu léčby těch případů mužské neplodnosti, kdy nacházíme v ejakulátu výrazně až extrémně snížený počet spermií. ICSI provádíme pod mikroskopem. Vzhledem k tomu, že jehla („ICSI pipeta“) musí mít průměr srovnatelný s rozměry spermie, používáme speciální skleněnou kapiláru vytaženou do špičky se zabroušeným hrotem. ICSI je podskupinou IVF, kdy malý úsek procesu IVF provedeme za pomoci skleněných jehel. Podíl cyklů s oplozením ICSI stále stoupá.
- *Poznámka: v Národním registru AR (NRAR) jsou ICSI cykly vedeny jako základní cykly, tedy pod definicí IVF.*

PAMATUJ: s metodou ICSI jsou téměř všichni muži plodní.

- **Kryokonzervace gamet a embryí** – umožní jejich dlouhodobé skladování před léčbou neplodnosti. Provádí se zmrazením buněk na nízké teploty, většinou na $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, tedy na teplotu kapalného dusíku. Při této nízké teplotě ustanou všechny životní pochody a spermie nebo embrya tak lze uchovávat velmi dlouho, téměř neomezeně. Dobře propracovaná je už i fáze zmrazování a rozmrazování, kdy jen ve výjimečných případech může dojít k poškození buněk. Zmrazování buněk se může provádět ve speciálních přístrojích s programovaným postupným snižováním teploty, přičemž buňky jsou obklopeny roztokem s tzv. kryoprotektivy, tedy látkami, které je chrání před škodami způsobenými mrazem (tzv. „pomalé mražení“). V současné době se téměř všeobecně používá při zmrazování oocytů a embryí ultrarychlé zmrazení – vitrifikace. Teprve vitrifikace umožnila vytváření bank vajíček – jak vlastních, tak darovaných.
- **Kryoembryotransfer (KET)** je cyklus s transferem rozmrazených embryí uchovaných z předcházejícího cyklu IVF. V anglických textech se užívá též název FET (frozen embryo transfer).
- **Mikromanipulace** je operace na vajíčku nebo embryu. Pod mikroskopem, pomocí speciálních nástrojů a hydraulických převodů pohybu ruky embryologa, můžeme zavést do vajíčka jednu spermii, vyjmout jednu nebo několik buněk embrya, či v současnosti spíše vyjmout několik buněk z trofektodermu embrya. Můžeme vložit jádro jiné buňky, naříznout nebo laserem narušit obal embrya – zona pellucida – a provádět další úkony.
- **Programy darování gamet a embryí** jsou umožněny skutečností, že v rámci procesů AR lze oddělit zárodečné buňky od těla člověka (ženy i muže). Dárce (dárkyní) je podle definice osoba stojící mimo neplodný pár. *Darování oocytu* (egg donation, ED) je poskytnutí vlastního oocytu jiné osobě, v ČR vzhledem k zákonu tedy jinému (neplodnému) páru. *Poznámka:* ve statistice je cyklus této ženy – dárkyně – veden samostatně, odděleně od cyklu příjemkyně, a v NRAR končí vyčíslením počtu darovaných vajíček.

Darování embrya je poskytnutí vlastního embrya jiné osobě, v ČR vzhledem k zákonu tedy jinému (neplodnému) páru.

Přijetí oocyty (OoR – oocyte receipt) je akce reciproční k darování oocyty, v ČR vzhledem k zákonu přijímá oocyt vždy neplodný pár.

Přijetí embrya (EmR – embryo receipt) je akce reciproční k darování embrya, v ČR vzhledem k zákonu přijímá embryo vždy neplodný pár.

Jak probíhá darování a přijetí: dárce/dárkyně je podrobně vyšetřena (anamnéza, fyzikální vyšetření, vyšetření spermogramu / ovariální zásoby, pohlavně přenosné choroby, genetické vyšetření – viz níže). Pro zabezpečení maximální kvality zárodečných buněk je podle zákona dárce v ČR vždy mladší 40 let a dárkyně mladší 35 let. Vyšetření dárců spermií a vajíček je velmi přísně sledováno Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), který se řídí zákonem a vyhláškou, a vydává přesné specifikace vyšetření (VYR).

Dárce i dárkyně jsou vyšetřeni povinně na HIV, syfilis a hepatitidy, u muže i chlamydia trachomatis, a musejí mít schválení genetikem. Ten t.č. (leden 2024) podle doporučení Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP, v souladu s předpisy SÚKL, kromě anamnézy a genealogie vyšetřuje karyotyp, mutace genu cystické fibrózy (CFTR), spinální muskulární atrofie (SMN1), autozomálně recesivně dědičné kongenitální hluchoty (GJB2), případně dalších genů dle konkrétního nálezu v anamnéze.

Poznámka: rozšiřování možnosti testování nosičství genů tzv. „carrier testy“, kde se vyšetřuje stovka či více potenciálně patologických genů, vede k výsledku, že téměř u každého člověka je některý z těchto genů nalezen jako mutovaný (většinou jako recesivní forma). Riziko současného výskytu vzácných mutací současně u dárce a u příjemkyně (nebo dárkyně a partnera příjemkyně, který poskytuje sperma pro oplození), je vesměs nepatrné, a proto se běžně testování příjemců carrier testem neprovádí. Tak, jak se snižují ceny za carrier test, se pravděpodobně blíží doba, že příjemci, ba i zdraví lidé všeobecně, kteří chtějí spolu počít dítě bez AR, posoudí své riziko carrier testem.

Darované sperma vždy prochází *karanténou*, tedy po odběru je zmrazeno a uchováno v kryobance. Až za šest měsíců od odběru spermatu je dárcce znovu sérologicky vyšetřen na pohlavně přenosné choroby, především na HIV, syfilis a hepatitidy, aby byly odhaleny event. nemoci, které se v době darování ještě nestačily sérologicky projevit, nicméně dárcce již mohl být infekční. Teprve sperma prošlé karanténou je uvolněno k použití.

U oocytů je riziko přenosu infekce neprokazatelné, darované oocyty se většinou používají přímo k oplození a ET vzniklého embrya.

Darovaná embrya jsou ta, která páru zbyla v kryobance poté, co již nezamýšlí je použít k vlastní reprodukci (např. pár dosáhl zamýšleného počtu dětí). Před jejich darováním je nutný souhlas obou členů páru, který je jejich původcem. Oba také musejí mít všechna vyšetření stejně jako dárci spermií a vajíček. Darování embryí je proto velmi ojedinělé. Specifickým procesem je ne zcela ojedinělé vytváření embryí z darovaných vajíček za použití darovaných spermií a jejich uskladnění v kryobance pro budoucí příjemce. Tento proces je pravděpodobně na hraně zákona a v současné době, kdy lze dobře uchovat oocyty vitifikací, je i reálně zbytečný. Příjemcem *darovaných gamet nebo embryí* je v ČR ze zákona vždy neplodný pár, tedy muž a žena, a oba musejí o výkon písemně požádat.

Darované spermie lze použít pro metodu inseminace nebo k IVF. *Darovaná vajíčka* samozřejmě musíme *in vitro* oplodnit metodami IVF/ICSI a poté transferujeme embryo/embrya takto vzniklá, přičemž nadbytečná kryo-konzervujeme. *Darovaná embrya* se transferují do dělohy ženy z neplodného páru (příjemců), hormonálně sfázované s vývojem embrya, stejně jako při kryoembryotransferu.

Indikace přijetí gamet a embryí: nepřítomnost vlastních gamet, přenašeč/přenašečka závažné geneticky podmíněné choroby, nekvalitní oocyty či spermie podle výsledků předchozích kultivací v IVF.

PAMATUJ: příjemcem darovaných oocytů, spermií nebo embryí je vždy neplodný pár, tedy muž a žena.

- **Náhradní příjemkyně** (GC – gestational carrier), nosička těhotenství, někdy tzv. náhradní matka, surrogátní matka – je žena, jejíž těhotenství vzniklo embryotransferem embrya (vzniklého metodami IVF ze spermií a oocytů) třetí strany. Nosí těhotenství se záměrem předat dítě po porodu původcům embrya. Není zakázáno, zákon (Občanský zákoník § 804) ho zná, ale blíže neupravuje. Surrogátní mateřství není anonymní a už provedení embryotransferu se musí vypořádat s právní otázkou, že nejde o darování embrya, které by anonymní býti muselo. Největší právní slabinou je nemožnost uzavřít dopředu smlouvu o předání a převzetí dítěte, která by byla vymahatelná (např. možné problémy při vrozené vývojové vadě (VVV) plodu/ dítěte, ev. vyděračství surrogátní matky ohledně zvýšení finančních náhrad). Proces vyžaduje podrobné psychologické vyšetření a právnícké poučení a vedení.
- Surrogátní mateřství má řadu jasných medicínských indikací a je jistě lepším řešením, než např. těhotenství ženy s těžkou kardiopatií (riziko, že zemře) nebo provádění transplantace dělohy. Využívání GC pro homosexuální páry (ženy i muže) a pro ženy, které na těhotenství nemají čas a jsou bohaté, vede část světové i české odborné veřejnosti k tlaku na úplný zákaz GC. Zatím (duben 2024) GC v ČR lze provádět.
- Právní proces převodu rodičovství k dítěti: Souhlasným prohlášením těhotné GC a muže z objednávacího páru – na matrice nebo před soudem – se stane tento muž otcem budoucího dítěte. (Je-li však GC vdaná, musí nejprve proběhnout soudní řízení o popření otcovství jejím manželem, což je složitější.) Ihned po porodu se GC dítěte vzdá a otec dítěte si může dítě převzít. Jeho žena poté dítě právně osvojí, o čemž rozhodne soud, přičemž vezme – podobně jako v případě adopce – v úvahu postoj orgánu sociálně právní ochrany dětí, který posoudí schopnost ženy se o dítě starat, např. i z pohledu ev. závažné nemoci ženy.

2.2.3 Léčebný cyklus

Cyklus je proces sledování a/nebo léčby směřující za pomoci metod AR k otěhotnění dané ženy, většinou v období od jedné menstruace do menstruace příští.

Termín *léčebný cyklus* je poněkud matoucí. Vznikl z toho, že léčbu směřující k otěhotnění zahajujeme samozřejmě s ohledem na menstruační cyklus, typicky od jeho začátku. Přitom je však běžné, že léčba nevede hned k otěhotnění a přijde znovu menstruace. Logicky správné by tedy bylo nazývat každou jednotlivou zahájenou léčbu (nebo i pouhé sledování samovolného průběhu bez podání léků) jako *pokus o otěhotnění*. Takový název by však vzbuzoval nedůvěru. Proto se tento pokus (angl. *attempt*) běžně nazývá *cyklus*, a to i v angličtině (*cycle*).

Nesmíme tedy pojem cyklus vnímat doslovně, paradoxně je cílem *léčebného cyklu* zrušit cykličnost menstruační, že žena otěhotní.

Typickým cílem cyklu v AR je buď:

1. *růst folikulů* v ovariích směřující k dozrání oocytů (a jejich odběr z ovarií k mimotělnímu oplození a ET, nebo darování oocytů, nebo zamrazení všech oocytů nebo embryí), nebo
2. *ET na připravenou děložní sliznici* (KET nebo přijetí darovaných oocytů či přijetí darovaných embryí)

V případě použití AR k uskladnění oocytů a jejich použití v budoucnu nebo k darování oocytů cyklus končí zmrazením či darováním oocytů, a tedy jeho efektivita, pokud jde o otěhotnění, nemůže být hodnocena.

2.2.4 Centrum

Centrum je zdravotnické pracoviště, které provádí léčbu pomocí AR. Obdobně se nazývají pracoviště AR ve světě – „center“. Musí splňovat řadu zákonných požadavků a být personálně a přístrojově patřičně vybaveno. Centrum podléhá kontrolám SÚKL ohledně dodržování zákona 296/2008 Sb. – zákon o lidských tkáních a buňkách. Centrum ze zákona povinně zasílá údaje o léčbě IVF a odvozených procesech

do Národního registru reprodukčního zdraví České republiky – do jeho složky NRAR.

Center asistované reprodukce (CAR) přibývá, jen zcela výjimečně některé zaniklo. Aktuální seznam CAR lze nalézt na stránkách Sekce asistované reprodukce České gynekologicko-porodnické společnosti J. E. Purkyně (ČGPS) – www.sarcgps.cz (tab. 2.1).

Nejaktuálnější seznam je na stránkách SÚKL, který uděluje povolení pro provozování zdravotnických zařízení (ZZ) – tkáňových zařízení (TZ). Viz <https://www.sukl.cz/prehled-drzitelu-povoleni-cinnosti-v-oblasti-lidskych-tkani>. *Poznámka: seznam zahrnuje všechny typy TZ, pro vyhledávání IVF zařízení v textu použijte klíčové slovo „embryí“.*

2.2.5 Národní registr asistované reprodukce

Národní registr asistované reprodukce (NRAR) je součástí Národního registru reprodukčního zdraví České republiky. Vznikl na základech, které položila již v roce 1991 Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN v Brně, kde byl až do roku 2000 veden prof. MUDr. P. Ventrubou, DrSc. Poté – vzhledem k novým zákonům na ochranu osobních dat – nebylo další vedení registru již možné. V roce 2006 byl v gesci Ministerstva zdravotnictví vytvořen NRAR, kam jsou data zadávána elektronicky prostřednictvím internetového připojení přes zabezpečený protokol https.

Odborným garantem NRAR je MUDr. Karel Řežábek, CSc.

Od roku 2007 je NRAR provozován jako webová aplikace s centrální databází. Centra vkládají data do registru prostřednictvím internetového připojení přes zabezpečený protokol https.

Podrobnosti o NRAR jsou uvedeny na <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrar>.

■ CÍL NÁRODNÍHO REGISTRU ASISTOVANÉ REPRODUKCE

NRAR eviduje cykly AR, v nichž se pracuje s oocyty nebo embryi mimo tělo ženy, a to včetně hormonální přípravy či hormonálního nebo ultrazvukového (UZ) sledování ženy k tomu náležejícímu. S rozvojem genetických laboratorních metod se část cyklů AR provádí s cílem provést preimplantační genetickou diagnostiku, aniž by šlo o neplodnost – i tyto

cykly jsou v NRAR evidovány. NRAR neeviduje cykly s inseminací ženy, ani se nezabývá kryokonzervací spermatu.

Sledování cyklů v NRAR zajišťuje nezbytné informace o způsobu, průběhu, výsledcích a event. komplikacích pro potřeby odborných zdravotnických pracovníků, Ministerstva zdravotnictví, zdravotních pojišťoven i pro mezinárodní vykazování údajů.

Je důležité mít na paměti, že léčba neplodného páru nevyžaduje ve většině případů použití metod AR, mnohdy používáme např. klomifen nebo chirurgické metody. NRAR tedy není zobrazením léčby neplodnosti všeobecně, ale pouze případů, kde byly použity výše uvedené metody AR.

■ PRINCIPY NÁRODNÍHO REGISTRU ASISTOVANÉ REPRODUKCE

NRAR vychází z nejvyšších standardů registrů AR ve světě. Zasilání cyklů do NRAR je prospektivní a povinné pro všechny poskytovatele AR, NRAR je veden nezávislou státní institucí – tedy Ústavem pro zdravotnické informace a statistiku (ÚZIS) Ministerstva zdravotnictví ČR.

Cyklus je zadáván do NRAR v okamžiku, kdy o něm bylo rozhodnuto (intention to treat). Lze tak nejlépe sledovat kompletnost dat o cyklu. Následně je informace o průběhu cyklu v NRAR opakovaně doplňována.

Cyklus je vázán ke konkrétní ženě, muže NRAR neeviduje, neboť naprostá většina péče/léčby se odehrává u ženy.

Základním výstupním parametrem cyklů směřujících k těhotenství je „klinická gravidita“, tedy těhotenství viditelné na UZ vyšetření, popř. prokázané laparoskopicky nebo histologicky. Tato definice je v souladu s mezinárodní definicí European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Poznámka: pouhá pozitivita lidského choriového gonadotropinu (hCG) není ještě klinickou graviditou započtenou do NRAR, neboť podíl velmi malých gravidit, jejichž vývoj následně samovolně končí, je velký a velmi závislý na citlivosti metody stanovení hormonu hCG a na termínu jeho odběru. Proto se nikde na světě tzv. biochemické gravidity do registrů nezapočítávají.

Autoři některých vědeckých publikací považují za těhotenství až plodové vejce s prokazatelnou srdeční akcí. To však je již příliš náročný požadavek, který ani nemá logický důvod. Úkolem léčby metodami AR je především (jednoznačně prokázané) otěhotnění a hlavním měřítkem úspěšnosti celého procesu pak až porod. Vnášení dalších mezistupňů do plynulé řady vývoje těhotenství je nadbytečné.

■ KDE NALÉZT VÝSTUPY Z NÁRODNÍHO REGISTRU ASISTOVANÉ REPRODUKCE

NRAR každoročně zpracovává údaje v něm se nacházející a výsledkem je tzv. Ročenka NRAR, dostupná za jednotlivé roky od roku 2010 na internetu. Vzhledem k nutnosti uzavření cyklů AR porodem (může trvat až 10 měsíců od zahájení cyklu, např. při down regulaci), obtížné dostupnosti dat o porodech u cizinek a opakované kontrole úplnosti dat vychází Ročenka typicky tak, že v roce 2024 vyjde ročenka cyklů AR za rok 2022.

Podrobné údaje z NRAR a jejich hodnocení jsou dostupné na webových stránkách ÚZIS, např. jako „Asistovaná reprodukce 2020“ ve formátu pdf na adrese: <https://www.uzis.cz/res/ff/008420/asistreprodukce2020.pdf>, popř. vyhledávačem cestou: ÚZIS > Statistické výstupy – Tematické řady → Zdravotnická statistika – Asistovaná reprodukce.

V obr. 2.1–2.10 jsou některé údaje z Ročenky AR 2020 – ÚZIS (viz odd. 2.10.5 Statistické ukazatele v asistované reprodukci).

PAMATUJ: věk ženy – původkyně vajíček – je základním prognostickým faktorem IVF.

2.3 KLASIFIKACE NEPLODNOSTI

Jak již bylo řečeno výše, neplodnost je *diagnózou páru*, proto ji rozdělujeme na neplodnost mužskou a ženskou. Přitom nezapomínáme, že se můžeme setkat i s případy, kdy je porucha u obou partnerů zároveň. Mnohdy naopak dochází

ke kompenzaci mírných poruch jednoho z páru dobrým zdravotním stavem druhého z partnerů.

Příklad: Žena, která každý měsíc dobře ovuluje, může poměrně rychle otěhotnět i s partnerem, kterému impotence často brání v pohlavním styku. Kdyby však ovulovala jen sporadicky, byla by situace jistě složitější.

2.3.1 Neplodnost z příčin na straně muže

Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) nerozděluje podrobněji neplodnost u muže, ve starší MKN 10 u kódu *N46 Mužská neplodnost* pouze slovně poznamenává, že existují poruchy spermatogeneze, globozoospermie, vzácná idiopatická mužská neplodnost a vzácná mužská neplodnost.

V nové MKN 11 je pod kódem GB04 Mužská neplodnost (MN) jmenována pouze azoospermie, MN z jiné specifikované příčiny a MN z nespecifikované příčiny. Tato novější klasifikace nemá žádný klinický ani žádný význam.

Patofyziologické rozdělení mužské neplodnosti užitečné pro praxi je uvedeno v tabulce 2.2.

2.3.2 Neplodnost z příčin na straně ženy

MKN rozděluje kód *N97 Ženská neplodnost* do několika podskupin (tab. 2.3).

■ Tabulka 2.2 Základní rozdělení neplodnosti muže

Typ	Typické příklady
pretestikulární	centrální hypogonadismus pooperační nebo farmakologicky navozený (podání analog gonadotropin uvolňujícího (releasing) hormonu – GnRH, vysokých dávek androgenů)
testikulární	ageneze testes, neléčený kryptorchismus, otrava – cytostatika, kadmium, gossypol, varikokéla, st. p. úrazu nebo operaci, toxický vliv nádorů, tvorba spermií neschopných oplodnit oocyt (nepohyblivé, s defekty akrozomu), autoimunitní poškození spermií
posttestikulární	obstrukční příčiny – st. p. sterilizaci, postinfekční uzávěr ductus deferens (parotitis) neurogenní a psychogenní příčiny – impotentia coeundi, anejakulace, retrográdní ejakulace

Tabulka 2.3 Rozdělení ženské neplodnosti podle MKN 10

Kód MKN	Typ neplodnosti
N970	ženská neplodnost spojená s anovulací
N971	ženská neplodnost tubárního původu
N972	ženská neplodnost děložního původu
N973	ženská neplodnost cervikálního původu
N974*	ženská neplodnost spojená s mužskými faktory
N978	ženská neplodnost jiného původu
N979	ženská neplodnost (nespecifikováno)

* Kód N974 je ve skutečnosti nesmyslný a správné označení tohoto stavu je N46 Mužská neplodnost

Patofyziologické rozdělení ženské neplodnosti užitečné pro praxi je uvedeno v tabulkách 2.4 a 2.5.

PAMATUJ: příčina neplodnosti u muže je téměř stejně častá jako u ženy (pomineme-li ženy za fyziologickou věkovou hranicí pro plodnost).

Tabulka 2.4 Základní rozdělení neplodnosti ženy

Typ	Typické příklady
preovariální	centrální hypogonadismus, mentální anorexie, hypofyzární poruchy a nádory, stav po hypofyzektomii, Sheehanův syndrom, hyperprolaktinémie, adrenogenitální syndrom, diabetes mellitus, tyreopatie, nadměrná obezita, pseudocyesis, snad anovulace při syndromu polycystických ovaríí (PCO), užívání hormonální antikoncepce nebo jiných léků s estrogením a/nebo gestagením účinkem
ovariální	ageneze a dysgeneze ovaríí, kastrace chirurgická, postradiační nebo toxická – cytostatika, ovariiální vyčerpání, syndrom neprasklého folikulu (LUF), snad anovulace při syndromu PCO, defektní oocyt, luteální insuficience
postovariální	tubární neprůchodnost – stav po tubární sterilizaci, stav po oboustranné salpingektomii, postinfekční uzávěr vejcovodů, protilátky proti spermiím, autoimunitní příčiny, endometrióza, chronická endometritida, chybění endometria (Ashermanův syndrom), užívání gestagení antikoncepce, nepřítomnost cervikálního hlenu, vaginismus

■ **Tabulka 2.5** Rozdělení neplodnosti ženy podle etiologie

Typ	Charakteristika
vrozená	45X0, androgenní insenzitivita (tzv. testikulární feminizace), adrenogenitální syndrom (AGS) nedagnostikovaný v dětském věku, a tudíž adekvátně neléčený, parciální AGS zjištěný až v dospělosti
morfologicky podmíněná	pozánětlivý uzávěr obou tub, periovariální adheze, endometriální polyp, submukózní myom, Ashermanův syndrom (chybění endometria), některé vrozené vývojové vady dělohy
hormonální	poruchy cykličnosti ovariální funkce – velmi časté, např. syndrom PCO (hyperandrogenní syndrom) a různé typy anovulace, hyperprolaktinémie, tyreopatie
z vyčerpání ovarií	věkem, radiací, toxicky, po opakované chirurgické resekci ovarií
imunologická	endometrióza, antispermatické, antizonální protilátky
infekční	toxoplasmóza, borelióza, chronická endometritida, popř. tuberkulóza (TBC)
psychogenní	mentální anorexie, pseudocycsis
lékové interference	antikoncepce, inhibitory prostaglandinů – syndrom neprasklého folikulu, nesprávně časované podávání gestagenů (tedy před ovulací), depotní gestageny s dlouhodobým účinkem (měsíce až roky)
související s jiným onemocněním	kachexie způsobená malnutricí nebo nádorem, těžké avitaminózy, morfinismus, závažná postižení nadledvin, diabetes mellitus, tyreopatie
idiopatická	po provedení dostupných vyšetření není příčina zřejmá

2.4 EPIDEMIOLOGIE A DĚDIČNOST NEPLODNOSTI

Pravděpodobnost otěhotnění ženy ve věku do 30 let, která má pravidelný pohlavní styk se zdravým mužem, je přibližně 20–25 % na jeden menstruační cyklus. Ve 35 letech je to přibližně 15 % a poté začne rychle klesat, takže ve 42 letech se blíží nule. Při stanovení prognózy je vždy nutné pamatovat na to, že kalendářní věk dané ženy nemusí odpovídat věku biologickému. Podstatná je především aktuální zásoba oocytů v ovariích, která je velmi individuální.

Neplodnost je tedy u ženy jevem fyziologickým, nastupujícím postupně od 40 let. U mužů je věková hranice neostrá a individuální.

Vývojové teorie se snaží vysvětlit klimakterium a menopauzu ženy tím, že uvedený jev byl pro společenství dávných lidských skupin výhodný. Žena, která už nemohla mít sama děti, pomáhala starat se o děti svých dcer. Děti tak měly vyšší naději na přežití. Tato hypotéza nicméně nebere v úvahu skutečnost, že velká část žen se tehdy své menopauzy ani nedožila, a tedy uvedený pozitivní efekt nemusel být příliš silný.

Každý šestý pár se setkává s diagnózou neplodnosti. Příčina se najde v 50 % u ženy, ve 40 % u muže a v 10 % není příčina ani podrobným vyšetřením určena. Přibližně u 20 % neplodných párů je příčina jak na straně muže, tak na straně ženy.

Na rozdíl od většiny lékařských diagnóz je neplodnost vždy *diagnózou páru* (muže a ženy) a závažnou roli v ní má čas. I zdravá žena jen zřídka otěhotní již v rámci první ovulace, při níž byl pohlavní styk. Každý nový cyklus však dává naději na otěhotnění znovu. Proto do léčby neplodnosti přirozeně patří neúspěch, tedy nedosažení těhotenství v daném léčebném pokusu – v cyklu. Pokus lze naštěstí téměř vždy zopakovat, většinou už příští měsíc.

Až na výjimky (např. stav po oboustranné salpingektomii) je neplodnost *diagnózou nejistou*, k otěhotnění tedy může dojít i přesto, že statistická pravděpodobnost – vzhledem k výsledkům vyšetření – je u daného neplodného páru velmi malá. I při těžké oligoastenoteratozoospermii (OATS) může k otěhotnění dojít, např. s pravděpodobností 1 % nebo 0,2 %, tedy jednou za 8 nebo 40 let. V péči o neplodný pár samozřejmě nemůžeme pacientům doporučit vyčkávat na samovolné otěhotnění po dobu 40 let, nicméně při velkém počtu pacientů se musíme připravit na to, že u některých párů dojde k otěhotnění i bez léčby, ačkoli jsme to nepředpokládali.

Lidská reprodukce pracuje v situaci velkého počtu *chromozomálně vadných embryí*. U ženy ve věku 30 let je 30 % oocytů aneuploidních, ve věku 40 let již 55 %. Podíl vadných embryí je ještě vyšší, neboť se sečtou poruchy oocytů, spermií a poruchy dokončení zracího dělení oocytu, které probíhá po oplození. Navíc může nastat problém při splnutí chromozomů ze spermie a oocytu.

REJSTŘÍK

A

akce srdeční 25, 155
amenorea 119
anamnéza 73
anovulace 119
antiestrogeny 97, 108
antimüllerický hormon 83
antral follicle count 83
aolitropin 98
arteficiální inseminace 13
asistovaná reprodukce 12
– hlavní pojmy 156
– léčebný cyklus 19
– metody 13, 92
– výsledky 140
– vyšetření 73
– znalost zákonů 67
asistovaný hatching 146

B

bazální hormony 84, 91
biochemická gravidita 24, 151
bromokriptin 102

C

centrifugace 81
Centrum asistované
reprodukce (CAR) 23, 39
cesty spojující spermie
a oocyt 86
cetorelix 100, 104
coasting 121, 123, 137
cytostatika 32

D

darování embrya 16
darování oocyty 15
děložní dutina 87
diagnóza, chyby při
stanovení 145
diagnóza páru 25, 29
dopamin 137
dydrogesteron 102

E

echotip jehly 126
ejakulát 34
embrya 36
– darování 16
– kryokonzervovaná 128
embryotransfer 13, 126
– embryí z darovaných
oocytů 128
– předčasné vysazení
léků 131
– rozmrazených embryí 128
endokrinologie 91
endometrium, příprava
na implantaci embryí 95,
101
estrogeny 101

F

flare-up fenomén 111, 115
folikulometrie 96
folikulostimulační hormon 35,
84, 97, 109
folikul(y) 35, 84

- dominantní, selekce 35
 - punkce 126
 - regrese vývoje v daném cyklu 122
 - růst 96, 108, 118
- fyziologie reprodukce 33

G

- ganirelix 100, 104
 genetické vyšetření 89
 gestageny 102
 GnRH
 – agonisté 99, 100, 101, 104
 – analoga 95, 109
 – antagonisté 100, 104
 gonadotropin 98, 108
 goserelin 100

H

- HIV 90
 hodnocení výsledků
 pracovišť 151
 hormonální profil cyklu 145
 hyperstimulace ovarií 91
 hysteroskopie 91

Ch

- chromozomálně vadná
 embrya 29

I

- indikace přijetí gamet
 a embryí 17
 inseminace 141
 International Committee
 Monitoring Assisted
 Reproductive
 Technologies 155
 intracytoplasmatická injekce
 spermie 14, 83
 in vitro fertilizace 13, 108, 142
 – a embryotransfer 13

- centra 21, 22
- odběr oocytů 124

K

- kabergolin 102, 137
 karyotyp, stanovení 30
 klinická gravidita 24, 151, 155
 klomifen 97, 108
 klomifencitrát 108
 kryobanka 17
 kryoembryotransfer 15, 128,
 143
 kryokonzervace
 – gamet a embryí 15
 – in vitro 32
 kymoinsuflace 86

L

- laparoskopie 38, 86, 91
 léčba neplodnosti
 – chyby v terapii 146
 – komplikace 134
 – kumulativní úspěšnost 143
 – organizace 38
 – rozhodovací algoritmus 91
 – úhrada zdravotními
 pojišťovnami 38
 – úhrada zdravotními
 pojišťovnami 99
 – ukazatelé efektivity 141
 – zákony 39, 53, 54, 57, 61,
 70, 146
 lidský choriový
 gonadotropin 24, 101, 128
 – farmakologický pík 103
 – včasné podání indukční
 dávky 104
 lidský menopauzální
 gonadotropin 98
 luteální podpora 126
 luteinizace 135
 luteinizační hormon 36, 84,
 97, 101

- blokování sekrece 104
- strategie kontroly 103
- luteotropin 99

M

- menotropin 98
- Mezinárodní klasifikace nemoci (MKN) 26
- mikrodelece
 - na chromozomu Y 31
- miniheparinizace 137
- míra implantace 141
- míra otěhotnění 141
- mnohočetné těhotenství 134

N

- nafarelin 100, 101
- náhradní příjemkyně 18
- Národní registr asistované reprodukce (NRAR) 23
 - cíle a principy 23
- neplodnost 12
 - a pracovní schopnost 38
 - epidemiologie a dědičnost 28
 - farmakoterapie 94
 - klasifikace 25
 - klinický obraz 37
 - komplikace 37
 - muže 26
 - prognóza 37
 - příčiny 31
 - rizikové faktory 32
 - z vnějších příčin 31
 - ženy 27

O

- oocyty
 - darování 15
 - léky pro zvýšení kvality 99
 - odběr 124, 147
 - poranění při odběru 139

- programování dozrání a odběru 95
- strategie indukce dozrání 105
- zvýšení kvality 95
- zvýšení počtu 94, 97
- oplození, ověření 82
- otěhotnění 130
 - pokus 19
 - pravděpodobnost 28
- ovaria 35
 - hyperstimulace 91
 - reakce na léčbu 145
- ovariální hyperstimulace 102
- ovariální hyperstimulační syndrom 121, 134
- ovariální rezerva 83
- ovulace
 - indukce 36, 123
 - léky pro indukci 100

P

- počítání doby gravidity 150
- postkoitální test 82
- preventivní zmrazení spermií a vajíček 32
- progesteron 91, 97, 127
- prolaktin 90
 - léky snižující hladinu 102
- protokol
 - fixní 111
 - flexibilní 109
 - folikulární 117
 - krátký s antagonisty 109
 - luteální 117
 - s gonadotropiny a agonisty 111
 - step-up 97, 119, 136
- punkce folikulů 126

Q

- quinagolid 102

R

rentgen-kontrastní
hysterosalpingografie 87

S

saktosalpinx 87
salpingektomie 138
sklouznutí *viz* coasting
sledování účinku léků 96
social freezing 32
spermie
– chirurgický odběr 90
– karanténa 17
– koncentrace 79, 81
– kvalita pohybu 79
– protilátky 82
– tvorba 33
spermioqram 90
– hodnocení 80
– vyšetření 75
sterilita *viz* neplodnost
stimulace folikulárního
růstu 94, 97
– neočekávaná reakce 118
– strategie 102
– účinek léků, sledování 96
stimulační protokoly 106
syfilis 90
syndrom neprasklého
folikulu 85
syndrom polycystických
ovarií 31, 84

T

tamoxifen 97, 108
těhotenství 24
– mimoděložní 38, 138
– vícečetné 30, 91, 121, 134
transvaginální
 hydrolaparoskopie 86
triptorelin 100, 101
tyreostimulační hormon 90

U

ultrazvuk-kontrastní
 hysterosalpingografie 87
umělá inseminace 13

V

vejcovody, průchodnost 91
věk ženy 25, 32, 145
vitifikace 32
vyšetření 73
– andrologické 81
– genetické 30, 89
– gynekologické 90
– imunologické 88
– muže 74
– posloupnost 90
– protilátek proti spermiiám 82
– přínos 85
– sérologické 90
– spermioqramu 75
– ultrazvukové 88, 90, 96
– způsob 86
– ženy 83

W

WHO, definice důležitých
pojmu 155

Z

zákony v léčbě
 neplodnosti 53, 54
zamrazení všech embryí
 v cyklu IVF 137
zona pellucida 85

Ž

žluté tělísko 88