

## GRAVIDITA PO TECHNIKÁCH ASISTOVANEJ REPRODUKČIE

Ladislav Maršík, Miroslav Korbef, Peter Kaščák

Článok podáva prehľad špecifik gravidity po asistovanej reprodukčii. Diskutuje sa o manažmente včasnej diagnostiky gravidity, luteálnej suplementácie, ovariálneho hyperstimulačného syndrómu, viacplodovej gravidity, prenatálnej genetickej diagnostiky a komplikácií gravidít po asistovanej reprodukčii. Uvedené sú odporúčané postupy vedenia gravidity a pôrodu po asistovanej reprodukčii.

**Kľúčové slová:** viacplodová gravidita, asistovaná reprodukcia, in vitro fertilizácia, embryotransfer

### PREGNANCY AFTER ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES

An overview of pregnancy after assisted reproduction is presented in the article. Early pregnancy diagnostics, luteal supplementation, management of pregnancy during ovarian hyperstimulation syndrome, management of multiple pregnancy, prenatal genetic diagnostics and management of complications are discussed. Guidelines for management of pregnancy and delivery after assisted reproduction are presented.

**Key words:** multiple pregnancy, assisted reproduction, in vitro fertilization, embryotransfer

Gynekol. prax 2010; 8 (3): 125-129

#### Úvod

Na Slovensku sú v súčasnosti dostupné všetky metódy asistovanej reprodukcie (AR) a úspešnosť liečby je porovnateľná s európskymi aj svetovými štatistikami. Zaoštváme zatiaľ v počte cyklov mimotelového oplodnenia. Na Slovensku sa rodí po metódach AR 1,1 % detí<sup>(1)</sup>.

Gravidity po AR sa neodlišujú anatomicky od gravidít po prirodzenom počatí a obyčajne majú fyziologický priebeh. Napriek tomu ich pokladáme za rizikové. Subjektívne je gravidita po in vitro fertilizácii (IVF) inak vnímaná, lebo rodička je od začiatku pod psychickým tlakom. Často je dosiahnutá po dlhodobej liečbe s vysokými nákladmi a vek páru je tiež zvyčajne vyšší. Gravidita po IVF je riziková aj objektívne. Vo väčšine stimulačných protokolov je nevyhnutná luteálna suplementácia. Napriek preventívnym opatreniam je stále viac ako 20 % gravidít viacplodových. Rizikovosť gravidity zvyšuje samotná kontrolovaná hyperstimulácia, prípadne ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS). Vzhľadom na vyšší výskyt pacientok so syndrómom polycystických ovárií (PCOS) môžeme očakávať vyššie riziko preeklampsie a gestačného diabetu mellitu (GDM). Vyššiu rizikovosť završuje vyšší vek rodičiek a celého páru, a teda aj častejšia potreba prenatálnej genetickej diagnostiky (PGD). Tá zatiaľ nemôže byť nahradená predimplantačnou genetickou diagnostikou (PiGD)<sup>(2)</sup>.

#### Včasná diagnostika gravidity po metódach AR

Možnosti včasnej diagnostiky gravidity po metódach AR a jej manažment sú limitované presným „biologickým“ algoritmom. Odber oocytov sa robí približne po 10 dňoch stimulácie gonadotropínmi ( $\pm 3$  dni). Potom nasleduje mimotelové oplodnenie. Príprava endometria a luteálna suplementácia sa začína v deň odberu oocytov. Embryotransfer sa robí 2-5 dní po IVF, ďalej pokračuje luteálna suplementácia. Krv na kvantitatívne stanovenie humánneho choriogonadotropínu (hCG) sa odoberá 14 dní po ET. V prípade pozitivity hCG pokračuje luteálna suplementá-

cia. Ultrazvukové vyšetrenie (UZV) sa robí o 7-10 dní po prvej pozitívite hCG - je to najskorší možný termín potvrdenia intrauterinnej gravidity. V tomto období treba vylúčiť prípadnú ektopickú graviditu, ktorá je možná aj po embryotransfere do dutiny maternice. Ďalšie UZV vyšetrenie sa robí o 2 týždne na potvrdenie vitality a upresnenie počtu plodov. Luteálna suplementácia sa bežne podáva do 12. týždňa gravidity. Názory na dĺžku luteálnej suplementácie a dávku progesterónu nie sú jednotné<sup>(3)</sup>.

Pri graviditách po IVF vrátane intracytoplazmatickej injekcie spermie (ICSI) s následným embryotransferom (ET) alebo kryoembryotransferom (KET) je známa dĺžka trvania gravidity a termín pôrodu (TP) možno presne vypočítať - TP = dátum IVF + 265 dní alebo TP = dátum ET (KET) + 260 dní.

Termín pôrodu sa môže počítať podľa poslednej menštruácie (PM) pri všetkých graviditách po krátkych stimulačných protokoloch a pri graviditách po dlhom sekrečnom stimulačnom protokole s agonistom GnRH. Pri týchto protokoloch sa začína podávanie gonadotropínov 2. deň cyklu alebo 2.-7. deň cyklu pri mäkkých protokoloch (SOFT stimulácia). K ovulácii s následným ET preto dochádza v normálnom termíne.

Termín pôrodu sa nemôže počítať podľa PM pri dlhom proliferačnom stimulačnom protokole s agonistom GnRH, pri ktorom sa podávanie gonadotropínov začína 18. deň cyklu.

Pri graviditách po KET sa TP nemení, ak je robený v spontánnom cykle. TP je o 5-7 dní neskôr pri KET po náhradnom protokole - KET je v tomto prípade 20.-22. deň cyklu.

#### Luteálna suplementácia

Hormonálna podpora luteálnej fázy sa podáva takmer pri všetkých graviditách po IVF. Nie je potrebná pri natívnych IVF cykloch, ale aj tu môže zvýšiť úspešnosť liečby<sup>(3)</sup>. Začína sa hneď po odbere oocytov. Najvhodnejší je

čistý progesterón. Najčastejšie sa podáva mikronizovaný progesterón (Utrogestan) 2 x 1-3 x 2 globule vaginálne denne. Vaginálne podávanie je biologicky účinnejšie a má menej nežiaducich účinkov. Z ďalších liekových foriem čistého progesterónu sa používa Crinone vaginálny gél raz denne. Injekčný Agolutín sa v súčasnosti používa minimálne. Zriedkavo sa používa iný gestagén, napr. dydrogesterón (Duphaston). HCG je nevhodný na luteálnu suplementáciu pre riziko OHSS. Je možná aj podpora luteálnej fázy triptorelinom.

Názory na dĺžku podávania gestagénov a potrebnú dávku nie sú jednotné, obyčajne sa podáva luteálna suplementácia do 8.-12. týždňa gravidity<sup>(4)</sup>.

### Manažment gravidity počas a po OHSS

Ovariálny hyperstimulačný syndróm je iatrogénna (potenciálne letálna) komplikácia pri kontrolovanej hyperstimulácii ovárií gonadotropínmi v AR. Ide o komplexný patofyziologický dej so zvýšením ovariálnej aktivity, zväčšením ovárií, únikom intravazálnej tekutiny do tzv. tretieho priestoru, ktorý môže vyústiť do zlyhania základných životných funkcií. Kľúčovým momentom vo vývoji OHSS je podanie hCG alebo endogénne hCG pri dosiahnutí gravidity. Výskyt OHSS pri spontánnej gravidite je extrémne zriedkavý<sup>(5,6)</sup>.

Včasný OHSS sa začína 3-4 dni po odbere oocytov. Jeho prevencia a liečba sa začína podstatne skôr. Dôležité je dodržiavanie pitného režimu minimálne od odberu oocytov.

Pri neskorom OHSS je spúšťač faktor hCG dosiahnutej gravidity. Prejavy sa začínajú 7-10 dní po ET alebo sa po týždni zhorší priebeh už rozvinutého OHSS.

Liečba OHSS je len symptomatická, preto sa dôraz kladie na prevenciu. Medzi najdôležitejšie preventívno-liečebné postupy patria bilancia tekutín, pitný režim, infúzna liečba a podávanie nízkomolekulového heparínu (LMWH). Podávanie LMWH je riadené v spolupráci s hematológom. Po ťažkom stupni OHSS je jeho podávanie obyčajne nutné počas celej gravidity. Pri graviditách po OHSS je väčšie riziko preeklampsie a GDM. V extrémnych prípadoch ťažkého OHSS treba graviditu prerušiť na záchranu života pacientky.

Primárna prevencia OHSS zahŕňa postupy, ktoré bránia jeho rozvoju. Patria sem nasledujúce opatrenia:

- nepoužívať cykly s kontrolovanou hyperstimuláciou ovárií (KOH), hlavne nie vyššie dávky gonadotropínov
- vhodné sú natívne IVF cykly alebo IVF SOFT s malými dávkami gonadotropínov
- najlepšou prevenciou OHSS je in vitro maturácia oocytov (IVM), pri ktorej sa OHSS takmer nevyskytuje. Ide o komplikovanú metódu AR s nižšou úspešnosťou, ktorá je indikovaná práve pri veľkom riziku OHSS, u pacientok so syndrómom polycystických ovárií a low responderov<sup>(7)</sup>.

Pod sekundárnou prevenciou OHSS sa rozumejú opatrenia na minimalizáciu komplikácií pri rozvíjajúcom sa alebo rozvinutom OHSS:

- redukcia dávky gonadotropínov pri KOH (aj v priebehu stimulácie)
- UZV a hormonálny monitoring stimulácie (LH, E<sub>2</sub>)
- konverzia na IVM cyklus (ak je E<sub>2</sub> nad 800 pg/ml 6. deň stimulácie)
- redukcia dávky hCG alebo nepodanie hCG
- SET - (selektívny) single embryo transfer
- odloženie transferu, kryoprezervácia všetkých embryí
- albumín i. v. v deň odberu oocytov, neskôr je jeho podávanie vhodné len podľa klinického stavu a laboratórných výsledkov
- cabergolín (Dostinex, Cabex) je účinné preventívne opatrenie (na Slovensku zatiaľ nie je v tejto indikácii registrovaný)
- pitný režim, infúzna liečba, bilancia tekutín a správne časovaná punkcia ascitu v prípade potreby sú preventívno-liečebné opatrenia v závislosti od stupňa rozvoja OHSS

### Manažment viacplodovej gravidity po AR

Viacplodovú graviditu pokladáme jednoznačne za komplikáciu liečby neplodnosti hlavne pre záťaž ženského organizmu s rizikom rozvoja preeklampsie a riziko prematurity. Rovnako ako pri OHSS je aj pri viacplodovej gravidite najdôležitejšia prevencia jej vzniku. Za hlavné preventívne opatrenia pokladáme:

- SOFT stimulácia - podávanie malých dávok gonadotropínov s cieľom indukovať dozretie jedného oocytu
- SET - je najlepšia prevencia viacplodovej gravidity v IVF programe, aj za cenu mierne nižšej úspešnosti liečby<sup>(8)</sup>
- pri intrauterinnej inseminácii (IUI) a indukcii ovulácie je vhodné odporučiť antikoncepciu pri väčšom počte folikulov nad 17 mm (3 a viac)

Viacplodová gravidita je po IVF programe obyčajne iatrogénna, riziko jej vzniku zvyšuje hlavne prenos väčšieho počtu embryí. Relatívnou výhodou takto vzniknutej viacplodovej gravidity je, že ide väčšinou o biarniálne bichoriálne gemini, ktoré majú z viacplodových gravidít najlepšiu prognózu<sup>(8)</sup>.

Mikromanipulačné techniky, hlavne asistovaný „hat-ching“ a odber blastoméru pred PiGD, môže zvýšiť riziko monochoriálnych monoamniálnych gemín, resp. rôznych iných kombinácií po prenose väčšieho počtu embryí. Nie je zriedkavý vznik trigemín po prenose dvoch embryí (trigemini 2+1). Takéto gravidity majú horšiu prognózu a až na výnimočné prípady nie je pri nich vhodná ani redukcia embryí<sup>(9)</sup>.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) preferuje redukciu počtu prenášaných embryí za cenu nižšej úspešnosti vyjadrenej počtom gravidít na cyklus. Pri hodnotení počtu narodených zdravých detí na cyklus úspešnosť nie je nižšia. Preferovaný je SET do

35 rokov veku ženy. U žien nad 35 rokov a pri KET je možný prenos dvoch embryí<sup>(10,11,12)</sup>.

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) preferovala prenos väčšieho počtu embryí s následnou redukciami počtu plodov. Postup sa zdôvodňoval vyššou úspešnosťou, ktorá však nie je zrejماً pri hodnotení úspešnosti prostredníctvom take home baby rate. ASRM sa v súčasnosti prikláňa k odporúčaniam ESHRE<sup>(13)</sup>.

Redukcia počtu embryí je interrupcia zo zdravotnej indikácie. U nás sa pokladá za krajnú možnosť prevencie komplikácií viacplodovej gravidity. Redukciu embryí možno urobiť v 8. týždni gravidity, keď je menej komplikácií, lebo sa redukuje menšia „masa“ tkaniva. Nie je však možná ani bazálna morfológická diagnostika pri výbere redukovaného embrya. V 10.-11. týždni gravidity sú lepšie podmienky na rozhodnutie, ktorý plod redukovať. Dá sa však očakávať vyššie percento komplikácií vzhľadom na väčšie množstvo tkaniva<sup>(14)</sup>.

V našich podmienkach sa najčastejšie redukujú trigemini po prenose troch embryí na gemini. Tento typ redukcie má dobrú prognózu pre matku aj plody. Nevhodná je redukcia kombinovanej viacplodovej gravidity, hlavne trigemín po prenose dvoch embryí. Rovnako je nevhodná redukcia gemín na jednoplodovú graviditu pre vysoké riziko straty druhého plodu aj u bichoriálnych biamniálnych gemín. Redukcia monoamniálnych monochoriálnych gemín nie je možná<sup>(14)</sup>.

Ďalší manažment viacplodovej gravidity po metódach AR je rovnaký ako pri prirodzene počatých graviditách. Prognózu viacplodových gravidít po IVF môže zhoršiť kumulácia rizikových faktorov. Vo veľkej časti prebehol rôzne závažný OHSS v I. trimestri, čím sa zvyšuje riziko rozvoja preeklampsie a GDM. Extrémne rizikové sú pacientky s PCOS a trigemini po prenose dvoch embryí<sup>(15)</sup>.

### Prenatálna genetická diagnostika

Pre gravidity po AR platia všeobecné indikácie na PGD. Indikácia na PGD pri graviditách po ICSI nie je jednoznačná<sup>(16,17)</sup>.

Indikácie na PGD platia aj pre gravidity po PiGD alebo po predimplantačnom genetickom skríningu (PGS). Pre obe metodiky sa často používa súhrnný názov PiGD, ale termín PiGD by mal byť rezervovaný na cieľnú diagnostiku konkrétneho genetického ochorenia, na ktoré sa používajú špeciálne sondy. Pri PGS sa bežne vyšetruje 5 chromozómov (13, 18, 21, X, Y) alebo 8 chromozómov (13, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y), pričom vyšetrením chromozómov 13, 18, 21, X, Y sa robí prevencia narodenia postihnutých detí a vyšetrením chromozómov 15, 16, 22 sa robí selekcia geneticky vhodných embryí a zvyšuje sa tak úspešnosť liečby<sup>(18,19)</sup>.

### Manažment komplikácií gravidity po AR

Komplikácie pri graviditách po AR spôsobuje kombinácia viacerých rizikových faktorov:

- viacplodové gravidity
- staršie primipary (staršie rodičky)

- gravidity po OHSS
- pacientky s PCOS

Kumulácia uvedených rizikových faktorov spôsobuje všetky známe komplikácie gravidít, ktoré sa tiež môžu kombinovať:

- partus preamaturus
- hypotrofia plodu
- preeklampsia
- GDM

Manažment uvedených komplikácií sa pri graviditách po AR nelíši od ich bežného manažmentu, ale pri kombinácii komplikácií musíme počítať s ich ťažším priebehom, väčšou rezistenciou na liečbu a potrebou včasnejšieho ukončovania gravidity<sup>(20)</sup>.

### Príprava na pôrod a vedenie pôrodu

Rodičky, ktoré otehotneli po metódach AR vyžadujú modifikovaný prístup pri manažmente gravidity od jej začiatku až po vedenie pôrodu. Špecifiká dosiahnutia týchto gravidít vysvetľujú vyššiu anxiózu rodičiek a väčšiu potrebu psychoprofylaxie. Kombinácia faktorov otehotnenia po metódach AR, vyšší vek rodičky alebo páru a pridružené komplikácie vedú často k združeným indikáciám na ukončenie gravidity cisárskym rezom. Pre veľkú časť párov je to totiž prvá aj posledná gravidita. Uvedené skutočnosti spôsobujú, že gravidity po AR sa ukončujú cisárskym rezom minimálne v 50% prípadov. Vzhľadom na nízky podiel gravidít po IVF z celkového počtu pôrodov na Slovensku (1,1%) tieto gravidity zvyšujú celkový podiel cisárskych rezov len asi o 2%<sup>(21)</sup>.

### Odporúčané postupy pri gravidite po asistovanej reprodukčii

#### 1. Včasná diagnostika gravidity:

- vyšetriť hCG v sére 14 dní po ET
- ultrazvukom možno dokázať graviditu intrauterinne 3 týždne po ET (vylúčiť ektopickú graviditu)
- pri graviditách po AR termín pôrodu stanoviť podľa vzorcov: TP = dátum IVF + 265 dní alebo TP = dátum ET (KET) + 260 dní

#### 2. Luteálna suplementácia:

- indikovaná vo väčšine stimulačných protokolov AR prirodzeným progesterónom (hCG nevhodný)
- začať bezprostredne po odbere oocytov
- pokračovať minimálne do stanovenia hCG 14 dní po ET
- pri dosiahnutí gravidity pokračovať do 8.-12. týždňa gravidity

#### 3. Manažment gravidity počas a po OHSS:

- prevencia komplikácií OHSS nízkomolekulovým heparínom
- sledovanie bilancie tekutín
- včasná punkcia ascitu pri ťažších formách OHSS

**4. Manažment viacplodovej gravidity:**

- stanovenie chorionicity a amnionicity v I. trimestri gravidity
- pri veľkom počte plodov možná ich redukcia

**5. Prenatálna genetická diagnostika:**

- rovnaké indikačné kritériá ako pri prirodzene počatých graviditách
- fakultatívna indikácia sú gravidity po ICSI
- PiGD nevyklučuje potrebu PGD, keď sú splnené bežné indikačné kritériá pre PGD

**6. Manažment komplikácií gravidity (preeklampsia, GDM)**

- rovnaký ako pri prirodzene počatých graviditách

**7. Príprava na pôrod a vedenie pôrodu:**

- pri graviditách po AR má pri príprave na pôrod dôležité miesto psychoprofylaxia - tehotné sú anxióznejšie
- gravidita po AR nevyklučuje vaginálne vedenie pôrodu, ak sú vhodné podmienky
- indikácie pre cisársky rez sú obyčajne združené (graviditu po AR pokladať za fakultatívnu indikáciu pre cisársky rez v koincidencii s inými okolnosťami)

**8. Aj keď priebeh gravidity po IVF môže byť fyziologický, prípadné odlišnosti a riziková treba citlivo posudzovať.****Literatúra**

1. Korbef M, Borovský M, Danko J, a spol. Analýza perinatálnych výsledkov v SR za rok 2008. *Gynekol prax* 2010; 8 (1): 37-43.
2. Maršík L, Váľky J, Hružík P, a spol.. Vývoj asistovanej reprodukcie v SR. *Gynekol prax* 2009; 7 (1): 41-45.
3. Mitwally MF, Diamond MP, Abuzeid M. Vaginal micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 93 (2): 554-569.
4. Stovall DW, Voorhis BJ, Sparks AET, et al. Selective early elimination of luteal support in assisted reproduction cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1998; 70 (6): 1056-1062.
5. Maršík L, Ďurechová A. Ovariálny hyperstimulačný syndróm - manažment. *Gynekol prax* 2004; 2 (3): 179-183.
6. Remah, MAK. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a naturally conceived singleton pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94 (1): 351-354.
7. Maršík L, Ďurechová A., Balogh P, a spol. In vitro maturácia oocytov - efektívna prevencia ovariálneho hyperstimulačného syndrómu. *Gynekol prax* 2008; 6 (2): 84-87.
8. Svobodová M, Brezinová J, Oborná I, et al. Prevention of multiple pregnancy after IVF/ICSI by elective single embryo transfer-pilot study. *Ces Gynek* 2005; 70 (5): 343-347.
9. Yu L, Dongzi Y, Qingxue Z. Dichorionic quadramniotic quadruple gestation with monozygotic triamniotic triplets after two embryos transfer and selective reduction to twin pregnancy: case report. *Fertil Steril* 2009; 92 (6): 2038.e13-2038.e15.
10. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006; 21 (2): 210-216.
11. Roberts SA, Fitzgerald CT, Brison DR. Modelling the impact of single embryo transfer in a national health service IVF programme. *Hum Reprod* 2009; 24 (1): 122-131.

**Adresa pre korešpondenciu:**

MUDr. Ladislav Maršík, PhD.  
I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
tel.: +421 905 251 904  
e-mail: laco@marsik.sk

doc. MUDr. Miroslav Korbef, CSc.  
I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB

MUDr. Peter Kaščák, PhD.  
Gynekologicko-pôrodná klinika FN Trenčín

12. Saldeen P, Sundström P. Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Hum Reprod* 2005; 20 (1): 4-8.
13. Luke B, Brown MB, Grainger DA et al. Practice patterns and outcomes with the use of single embryo transfer in the United States. *Fertil Steril* 2010; 93 (2): 490-498.
14. Mansour RT, Aboughar MA, Serour GI, et al. Multifetal pregnancy reduction: modification of the technique and analysis of the outcome. *Fertil Steril* 1999; 71 (2): 380-384.
15. Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments, and multiple gestations. *Fertil Steril* 2007; 88 (2): 438-445.
16. Cisárik F. Prenatálna genetická diagnostika v SR v roku 2007. *Gynekol prax* 2009; 7 (1): 32-36.
17. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17 (10): 2600-2614.
18. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD Consortium Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Hum Reprod* 2005; 20 (1): 35-48.
19. Černáková I, Balogh P, Ďurechová A, a spol. Klinický prínos predimplantačnej genetickej diagnostiky pre pacienta v rámci IVF programu. *Prakt Gynek* 2006; 13 (2): 86-95.
20. Källén B. Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (3): 549-558.
21. Maršík L, Štencl P, Gažo M, a spol. Gravidity po mimotelovom oplodnení - manažment a vedenie pôrodu. *Slov Gynek Pôrod* 2008; 15 (2): 55-60.