

Reprodukční prokrastinace



Doc. MUDr. Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika

2. LF UK a FN Motol

Vývoj reprodukčního chování v ČR



- 1990 – průměrný věk prvního porodu 22,5 roku
- 2000 – průměrný věk prvního porodu 28 let
- Porody starších žen jsou specifické nikoli svým výskytem, ale pořadím narozených dětí.

Věk rodičky

- 1920 - 20% porodů u žen na 35 let. Ale z toho 80% 3. a vyšší pořadí
- 1990 - 3% porodů u žen nad 35 let
- 2017 – 18% porodu u žen nad 35 let, ale 25% z nich rodí poprvé a 41% po druhé

Nárůst císařských řezů



- 50. léta 4%
- 2000 13%
- 2014 ... 26%

Příčiny neplodnosti



- mužské 40%
- ženské 50%

- idopatická sterilita do 10%

Asistovaná reprodukce



všechny léčebné procedury které zahrnují in vitro manipulaci s lidskými zárodečnými buňkami

ART



arteficiální inseminace

IVF

surogátní mateřství

ICSI

prodloužená kultivace embryí

asistovaný hatching

preimplantační genetická diagnostika

Historie ART

- **1790** - první úspěšná inseminace provedená skotským chirurgem Johnem Hunterem (použil spermie obchodníka s textilem k inseminaci jeho manželky)



Historie ART



- **1944** - první úspěšná fertilizace lidského oocyty (John Rock and Miriam Menkin).
- Rock j., Menkin M.: Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs. Science,4,1944



Historie ART

- **1954** - první úspěšná gravidita s použitím zmrazených spermií



"His conception was a miracle. We used a frozen sperm sample."

Historie ART



- **1969** - první úspěšné IVF z nezralého oocytu
- **1977** - první klinická gravidita po IVF - neúspěšná, spontánní abort
- **1978** - Louisa Brownová - první "test-tube" baby narozená v Anglii
- **1984** – první dítě po KET
- **1984** – první dítě z DO
- **1992** – první těhotenství po ICSI
- **1992** - PGD
- **2007** – první těhotenství po frozen
-



Historie



- **2003** – 65 letá žena se stala nejstarší matkou při použití darovaných vajíček od své neteře

Carmen Boursada



65letá Němka porodila čtyřčata



Klomifencitrát

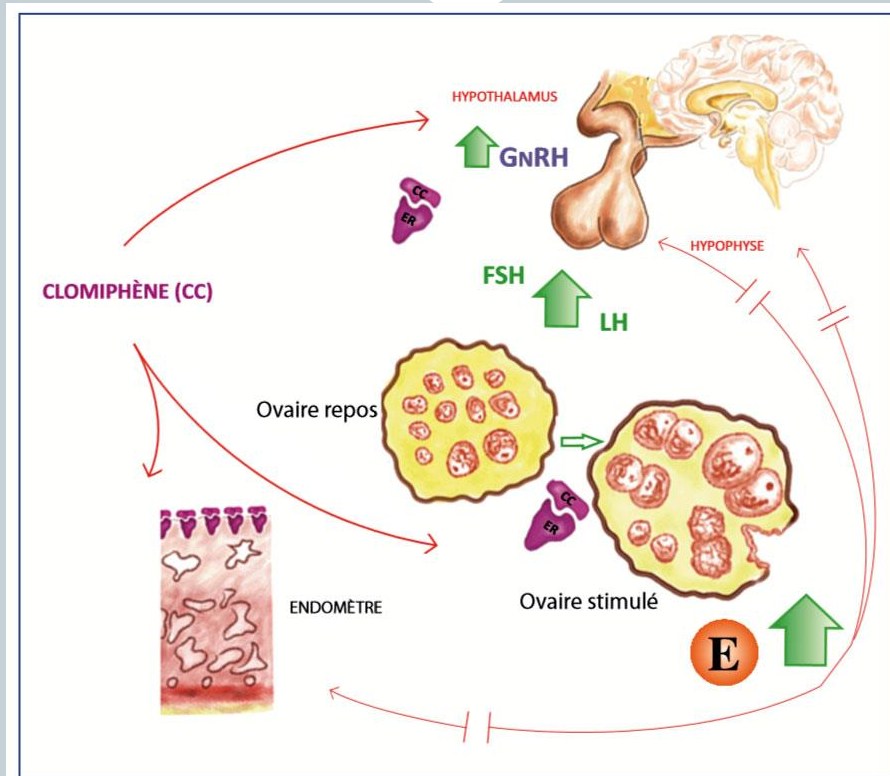


Figure 1. Mode d'action du citrate de clomiphène.

Le CC se fixe sur le RE et bloque le rétrocontrôle négatif de E2 entraînant une augmentation de la sécrétion endogène de FSH, qui est responsable de la croissance folliculaire, elle-même responsable d'une augmentation des taux d'E2 endogène. Il a un effet anti-estrogène sur les tissus cibles comme l'endomètre (d'après 1).

Ovariální stimulace - historie



- od 60.let - na trh uveden **HMG** (lidský menopauzální gonadotropin)

HMG - získáván extrakcí a purifikací z moči postmenopauzálních žen (Itálie, kláštery)

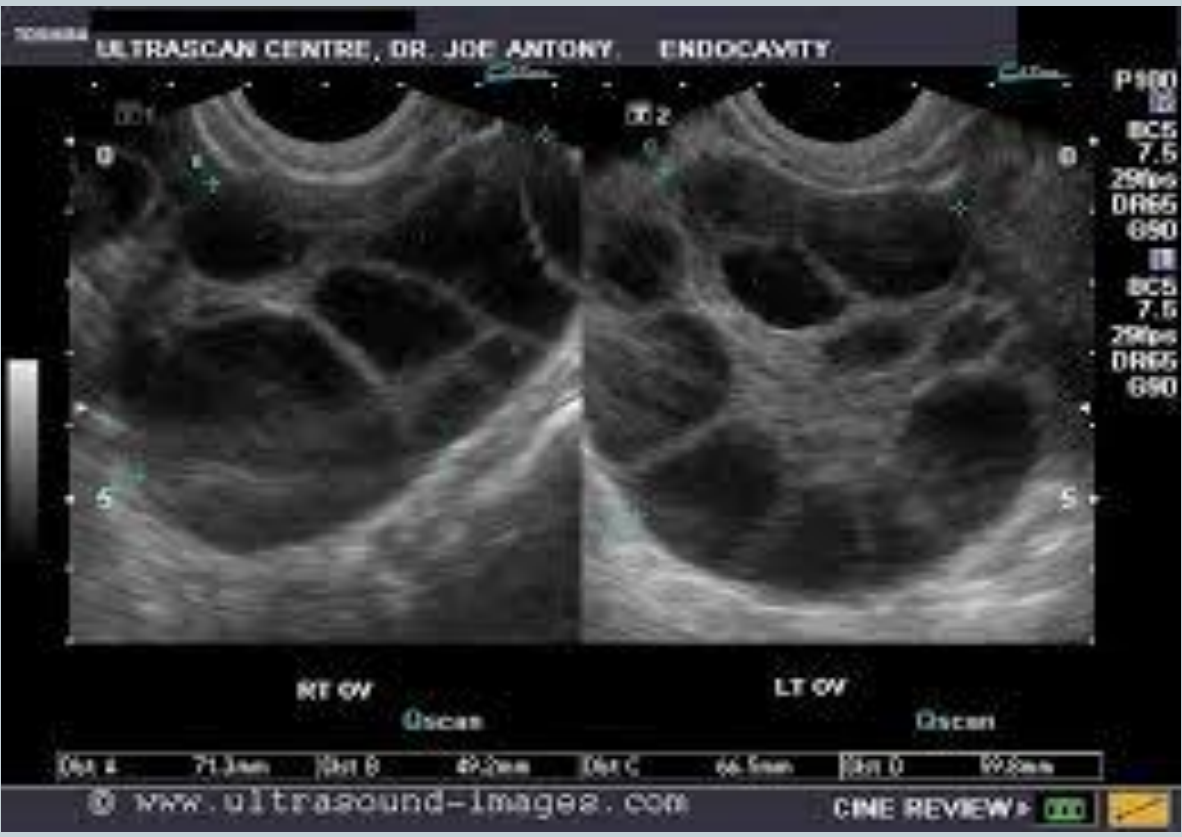


Terapie anovulace gonadotropiny

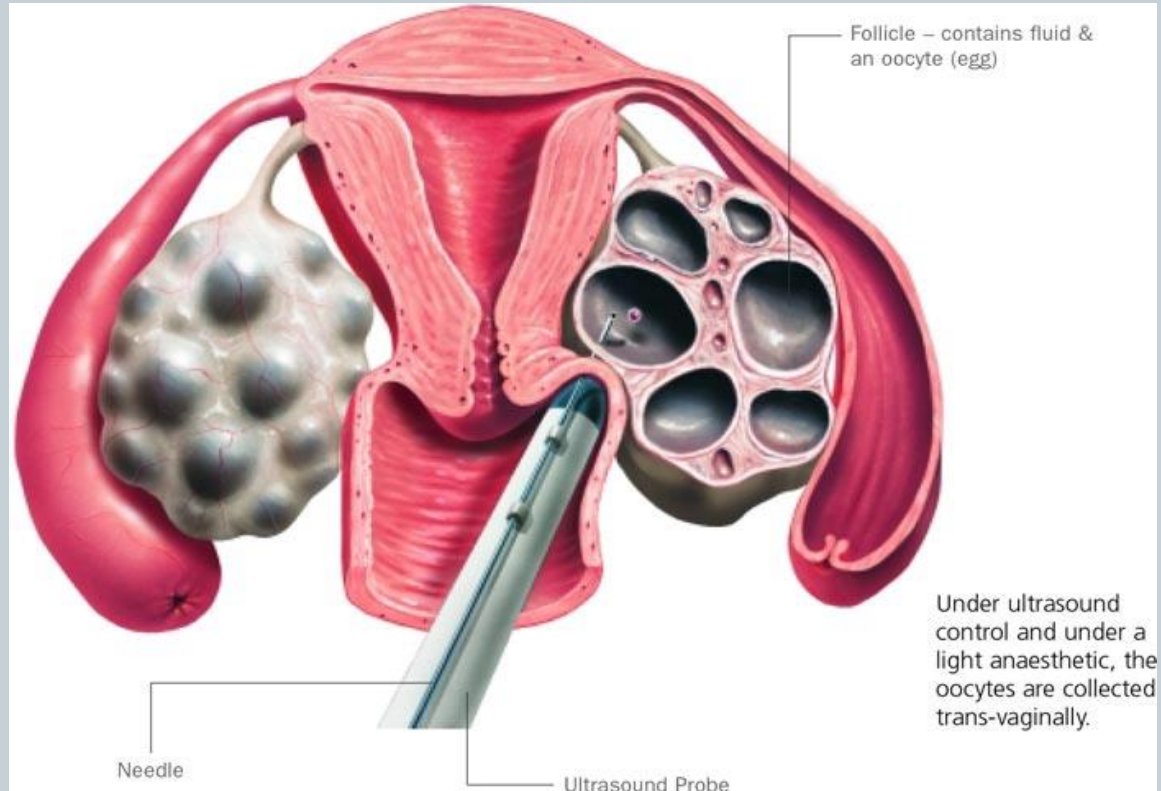


- návody k aplikaci gonadotropinů se značně liší
- největším nebezpečím při jejich aplikaci je možnost rozvoje ovariálního hyperstimulačního syndromu
- u některých případů (např. PCO- syndrom polycystických ovarii) bývá někdy ovariální stimulace problematická, kdy je nutné podávat dlouhodobě nízké dávky gonadotropinů (od druhého dne menstruace denně 50 až 75 IU)
- Nezbytné je je monitorování růstu folikulů ultrazvukem a stanovení hladin estradiolu

Etapy IVF - COH



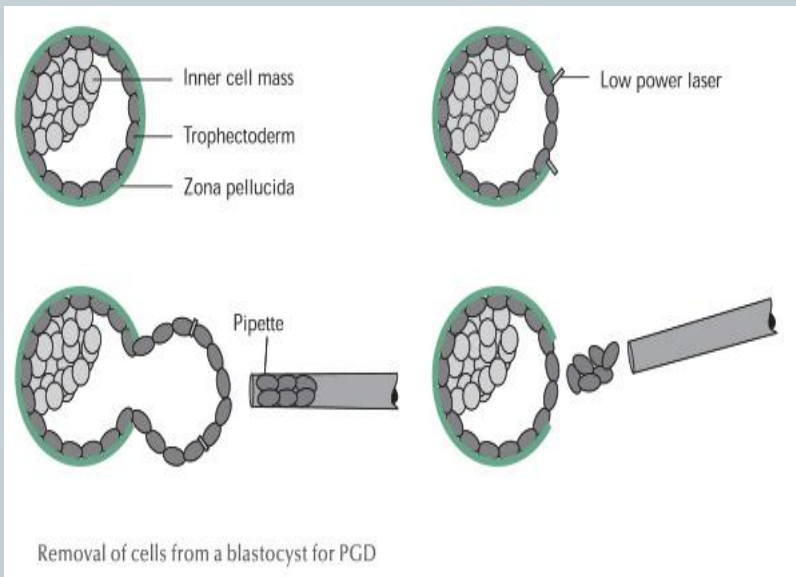
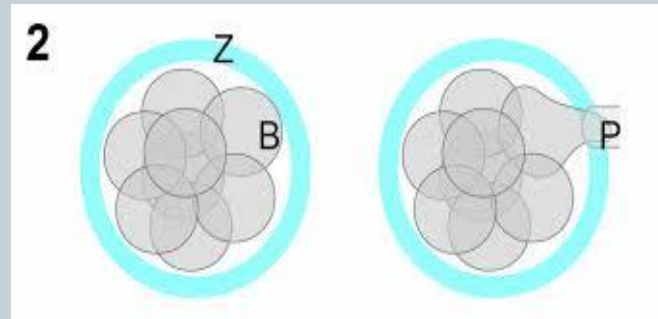
Odběr oocytů



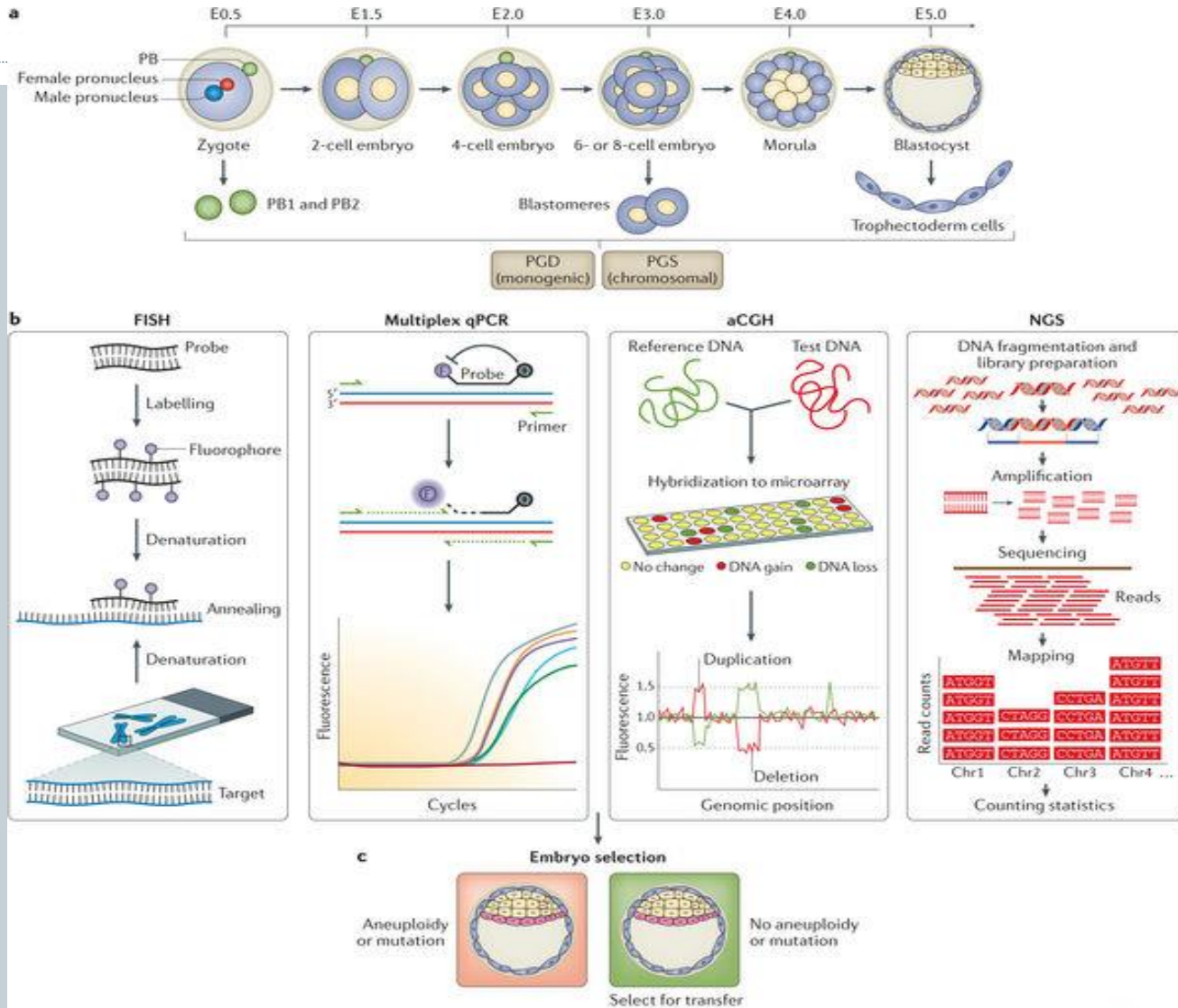
PGD, PGS



- biopsie blastoméry
- biopsie trofektodermu



PGD



PGD



- nezaměřuje na konkrétní genetické onemocnění, ale využívá techniky PGD pro identifikaci embryí nesoucích de novo vzniklé genetické vady
- PGS je indikována v případech zvýšené pravděpodobnosti výskytu meiotických poruch (při vyšším věku ženy anebo při některých typech neplodnosti způsobených mužským faktorem (např. po TESE – chirurgické extrakci spermií z varlat).

Cíl PGD



- prevence vícenásobných potratů a zabránění narození dítěte postiženého některým s nejčastějších typů aneuploidních poruch – tj. Downův syndrom (trizomie 21), Edwardsův syndrom (trizomie 18), Patau syndrom (trizomie 13), Turnerův syndrom (monosomie X) a Klinefelterův syndrom (gonozomální trisomie XXY).

Detekce gravidity



Kompliace AR



- krvácení
- zánět
- OHSS

OHSS



- nejzávažnější a nejčastější iatrogenní komplikace ART
- hyperergní reakce tkání po stimulaci gonadotropiny



OHSS



- Incidence OHSS: 0.5 – 11% všech pacientek s IVF
- Rizikové fa:
 - sy polycystických ovarii(PCOS)
 - nižší věk
 - astenický habitus
 - použitý stimulační protokol
 - OHSS v předcházejícím stimulovaném cyklu

Patofyziologie OHSS



- nejasná - objeví se pouze po aplikaci HCG
- primární porucha tkví ve zvýšené permeabilitě ovariálních kapilár a úniku plazmy do třetího prostoru pod vlivem vasoaktivních látek (R-A-A, cytokiny, interleukony, endotelin, VEGF)
 - ascites
 - hemokoncentrace
 - hyperkoagulace

Terapie OHSS



- jen symptomatická
 - udržení objemu - krystaloidy i koloidy
 - podávání mražené plazmy
 - miniheparinizace
 - analgetika
 - anxiolytika
 - punkce ascitu či pleurální punkce ve cloně ATB
 - carbegolin (Dostinex) a ACE inhibitory spíš jako prevence

Prevence OHSS



- soft stimulační protokoly
- nepodání hCG
- kontinuálním podáváním analog GnRH
- pozdější aplikace hCG
- užití GnRH ke spuštění ovulace
- aspirace folikulární tekutiny
- kryokonzervace embryí
- drilling ovárií u syndromu PCO

- glukokortikoid

Kryokonzervace oocytů



- dlouho nepříliš úspěšná metoda
- příčinou prvotních neúspěchů této metody byla extrémní senzitivita lidských oocytů a jejich organel na proces kryokonzervace - poškození zona pellucida a mikrotubulů cytoskeletálního aparátu oocytu
- významným faktorem vedoucím ke zlepšení výsledků bylo využití kryoprotektantů stabilizujících buněčné membrány (kyselina linolová, albumin, sucróza) a také rozvoj techniky vitrifikace

Kryokonzervace ovariální tkáně



- možnost reprodukční ochrany u pacientek, u nichž nelze oddalovat zahájení onkologické léčby pro riziko progresu základního onemocnění
- hlavním cílem této strategie je zachovat tkáň ovariálního kortexu obsahující primordiální folikuly do doby, kdy je onkologické onemocnění pacientky trvale vyléčeno nebo je v dlouhodobé klinické remisi [1]

1 Donnez, J., Dolmans, MM., Demylle, D., et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 2004, 364, p. 1405-1410.

Kryokonzervace ovariální tkáně



- Kryokonzervovaná tkáň může být po rozmražení buď transplantována zpět do organismu ženy, nebo využita jako zdroj primordiálních folikulů k jejich kultivaci in vitro [1].
 1. Meirow, D., Levron, J., Eldar-Geva, T., et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2005, 353, p. 318-321.
- Podle místa uložení štěpu rozlišujeme transplantaci do oblasti malé pánve (**ortotopická lokalizace**) nebo do jiného, většinou lépe přístupného místa v organismu ženy (**heterotopická lokalizace**) [2].
 2. Demeestere, I., Simon, P., Buxant, F., et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Human Reprod*, 2006, 21, p. 2010-2014.

Prevence ovariálního poškození pomocí GnRH-a



- metoda vychází z předpokladu, že ovarium v prepubertálním stavu v důsledku aplikace GnRH analog je méně citlivé k cytotoxickému účinku chemoterapie [1]

1. Blumenfeld, Z., Eckman, A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005, p. 40-43.

Surogátní mateřství



Surogátní mateřství



Náhradní mateřství neboli **surogační (surogátní) mateřství** je situace, kdy je embryo biologických rodičů implantováno do dělohy náhradní matky.

Pokud žena nemůže ze závažných zdravotních důvodů donosit a porodit dítě, může ho za ni donosit tzv. náhradní matka. Ta se pak z právního hlediska stane matkou dítěte, protože podle § 775 občanského zákoníku je matkou dítěte žena, která ho porodila. Žena si ale může „své“ biologické dítě osvojit.

Náhradní matka



- *Náhradní matka* je tedy definovaná jako žena, která přijme do svého těla uměle oplodněné vajíčko jiné ženy s tím, že je po porodu ochotna jej odevzdat genetické matce.^[1]

¹ KODRIKOVÁ, Zuzana, 2006. Matka vždycky jistá? In *Právo a rodina*, č. 10, s. 13-14. ISSN 1212-866X. Str. 6.

Legislativní aspekty



- v ČR je náhradní mateřství pouze okrajově zmíněno v § 804 občanského zákoníku, který se zabývá překážkami osvojení
- více občanský zákoník náhradní mateřství neupravuje
- náhradní mateřství je tedy proces, který u nás není zakázán, ale pro jeho výkon nejsou stanovena žádná specifická pravidla.

Transplantace dělohy



- transplantace dělohy je nejmladší orgánovou transplantací
- představuje jedinou metodu léčby neplodnosti pro ženy s vrozeným nebo získaným chyběním dělohy, také pro ženy, které dělohu mají ale je z pohledu těhotenství nefunkční
- transplantace dělohy nebyla dosud nikde na světě zavedena do klinické praxe

Úhrada IVF



- úspěšnosti v léčbě je dosahováno za použití dalších procedur a souboru léků, které si již hradí léčené páry ze svého. Jde především o hormonální léčbu, na které se pacienti spolupodílejí
- při neúspěchu prvních 3 nebo 4 pokusů pak partnerský pár hradí vše, cca 50 tisíc korun.

Úhrada IVF



- pokud je žena starší čtyřiceti let, hradí umělé oplodnění v plné výši.

Souhrn

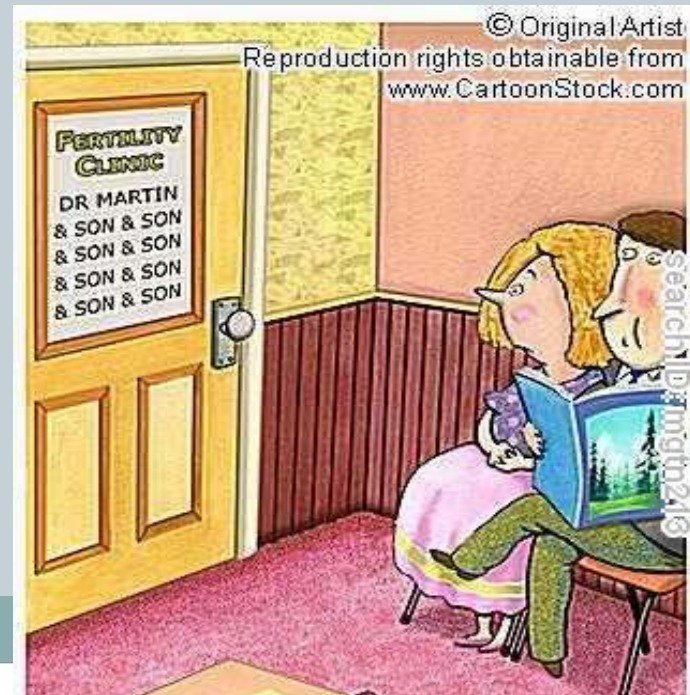


- v současné době již není in vitro fertilizace indikována pouze pro samotnou léčbu neplodnosti
- její využití je možné v případě genetického rizika v rodině, očekávané onkologické léčby, oddálení rodičovství a v budoucnu zřejmě i v léčbě kmenovými buňkami

Souhrn



- metody asistované reprodukce umožňují léčbu prakticky všech neplodných párů bez ohledu na příčinu sterility, s reálnou nadějí na dosažení těhotenství a porod zdravého dítěte



Děkuji za pozornost

