

6. В.И.Грищенко. Антенатальная смерть плода, 1978.
7. Lyon Deborah. Use of the vital statistics in Obstetrics, 2003
8. Jelka Zulpan. Perinatal Mortality in Developing Countries, 2004
9. Jayawardana J. - Perinatal Mortality in Theory, 2003

EFICACITATEA FERTILIZĂRII IN VITRO ÎN DEPENDENȚĂ DE CAUZA INFERTILITĂȚII ȘI METODA DE STIMULARE HORMONALĂ (STUDIUL RETROSPECTIV PE 14 ANI)

Veaceslav Moșin, Nadejda Codreanu, Marina Corotnean
Catedra Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Efficiency of in-vitro fertilization depending on cause of infertility and methods of hormonal stimulation (retrospective study for 14 years 1995 - 2009)

There was carried out a retrospective study of In – Vitro Fertilization in the Republic of Moldova for 14 years (1995 - 2009) which comprised 2100 infertile women. The obtained data allowed to elaborate certain effective schemes of treatment depending on patient's age, disease which has caused sterility, with application of various schemes of ovarian stimulation.

Rezumat

A fost efectuat un studiu retrospectiv a Fertilității in Vitro în Republica Moldova pe 14 ani (1995 - 2009) care a inclus 2100 femei infertile. Datele obținute au permis elaborarea unor scheme efective de tratament în dependență de vârsta pacientei, maladia care a cauzat sterilitatea, cu aplicarea diferitor scheme de stimulare ovariană.

Actualitatea temei

Infertilitatea în casătorie devine o problemă medico – socială tot mai actuală pentru Republica Moldova. Studiile recente au arătat o creștere considerabilă a ratei infertilității în ultimii ani. Se consideră că actualmente aproximativ 15- 25% din cupluri suferă de infertilitate. Pricipalii factori ce condiționează această creștere a infertilității sunt: creștere infertilității bolilor cu transmitere sexuală, avortul efectuat în condiții nesigure, planificarea tardivă a sarcinii (după 30 ani), fumatul, consumul abuziv de alcool și înrăutățirea situației ecologice. Implimentarea metodei FIV în Republica Moldova au început în anul 1995 în secția de reproducere umană și genetică medicală a ICȘOSMC. La început prelevarea oocitelor se efectua prin laparoscopie fapt ce împedica folosirea mai largă a metodei. Prima sarcină obținută prin metoda FIV a fost la finele anului 1995 și s-a soldat cu o sarcină ectopică. Folosirea mai largă a metodei FIV s – a început în anul 1997 odată cu implementarea ultrasonografiei transvaginale în monitorizarea ciclurilor de stimulare și prelevarea ecografică a oocitelor. Ulterior s- a constatat nu numai o creștere a adresabilității, dar și ratei de succes a procedurii FIV în rîndurile pacientelor cu infertilitate.

Pe parcursul a 14 ani de activitate s- au acumulat anumite experiențe care permit să se facă unele totaluri pentru a evidenția progresele obținute, lacunele și lecțiile însușite.

Scopul lucrării

A fost aprecierea eficacității metodei FIV în dependență de cauzele de bază a infertilității, metodele de stimulare hormonală, evidențierea factorilor ce afectează succesul procedurii și determinarea posibilităților de îmbunătățire a rezultatelor FIV.

Materiale și metode

A fost efectuată o analiză retrospectivă a tuturor cazurilor de in vitro fertilizare efectuate în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală în perioada 1995-2008. Pe parcursul acestei perioade procedura FIV a fost aplicată la 2100 paciente cu infertilitate.

Indicații pentru efectuarea procedurii de FIV au fost:
la 2100 paciente cu infertilitate.

Indicații pentru efectuarea procedurii de FIV au fost:

Sterilitatea de origine tubară

Tubectomie bilaterală cauzată de o sarcină ectopică (276 paciente).

Impermiabilitatea trompelor uterine în regiunea istmică (276 paciente).

Impermiabilitatea trompelor în regiunea ampulară (409 paciente).

Hidrosalpinx (178 paciente).

Polichistoza ovariană (274 paciente).

Endometrioza (212 paciente)

Patospermie la soț (326 paciente)

Infertilitatea de origine neclară (158 paciente).

Procedura de fertilizarea in vitro și transferul intrauterin al embrionilor a inclus etapele de rutină.

Rezultate

Aplicarea metodei de FIV pe un lot de 2100 femei s-a soldat cu 878 (41,8%) sarcini, dintre care 730 (34,8%) s-au finisat cu nașteri. La 152(7,1%) sarcina s-a întrerupt prin avort spontan, iar la 12 (0,6%) sarcina a fost extrauterină.

Analiza eficacității metodei FIV s-a efectuat în raport de datele clinico anamnestice și protocolul de stimulare a ovulației (tabelul 1).

Tabelul 1

Eficacitatea FIV în dependență de factorii clinico – anamnestici

	Parametrii studiați	Proceduri	Sarcini
1. Vîrsta	Pînă la 29 de ani	696	384 (55,1%)
	30 – 34 ani	654	274 (41,9%)
	35 – 39 ani	487	155 (31,8%)
	40 ani și mai mult	263	65 (24,7%)
2. Factorii tubari	Trompele uterine fără patologie	675	327 (48,4%)
	Tubectomie bilaterală	366	175 (47,8%)
	Obturarea trompelor uterine în regiunea istmică	298	144 (48,3%)
	Obturarea trompelor uterine în regiunea ampulară	522	178 (34,0%)
	Hidrosalpinx netratat	111	10 (9%)
	Hidrosalpinx (clamare tubară proximală)	128	44 (34,3%)
3. Factorii endocrini	Ciclu menstrual normal	1179	556 (47,2%)
	Insuficiența corpului galben sau anovulația	539	208 (38,5%)
	Endometrioza ovariană	98	22 (22,4%)
	Polichistoza ovariană	284	92 (32,4%)
4. Factorii uterini	Uterul fără patologie	1579	738 (46,7%)
	Miom uterin	365	102 (27,9%)
	Patologie endometrială	156	38 (24,4%)
5. Factorii andrologici	Spermă fără patologie	985	461 (46,8%)
	Patospermie	566	186 (32,9%)

	FIV cu sperma donatorului	123	61 (49,6%)
	FIV + ICSI	426	170 (39,9%)

Rezultatele obținute au evidențiat ca rezultatele cele mai bune la femeile ce au efectuat procedura pînă la 29 de ani (55,1%) comparativ cu cele de vîrstă mai avansată. Cele mai joase rezultate au fost obținute la femeile după 40 ani – 24,7%.

Evaluarea factorilor specifici ai infertilității au arătat că eficacitatea procedurii depinde de cauza infertilității. Astfel eficacitatea procedurii era cea mai înaltă la pacientele ce nu au patologie tubară (84,4%) sau tubectomie bilaterală (47,8%), ciclul menstrual normal (47,2%), uter fără patologie (46,7%), normospermie (46,8%). Rezultatele mai joase au fost obținute la pacientele cu opturarea trompelor în regiunea ampulară (34%), hidrosalpinx netratat (9%), endometrioză ovariană (22,4%), patologie endometrială (24,4%), patospermie (32,9%).

Schema de stimulare a ovulației a avut influență directă asupra eficacității procedurii FIV. Eficacitatea procedurii era mai înaltă la pacientele ce au aplicat agoniști GnRH împreună cu gonadotropine după protocolul lung (48,6%), gonadotropine împreună cu antagoniști (40,7%), ciclul natural (45,9%), comparativ cu femeile ce au aplicat agoniști după protocolul scurt (27,8%), numai gonadotropină (24,4%), gonadotropine împreună cu clomifen (22,2%), clomifen (18,6%), și ciclul natural (20,8%).

Tabelul 2

Eficacitatea FIV în dependență de schema de stimulare a ovulației

Schema de stimulare a ovulației	Cicluri inițiate	Cicluri stopate	Cicluri transfer	Sarcina
1. Ciclu natural	126	52 (41,3%)	74	34 (45,9%)
2. Cu clomifen	56	13 (23,2%)	43	8 (18,6%)
1 Cu clomifen și gonadotropine	73	10 (13,7%)	63	14 (22,2%)
2Cu gonadotropine	101	11 (10,9%)	90	22 (24,4%)
3 Cu gonadotropine și agoniștii GnRH (protocolul scurt)	118	10 (8,4%)	108	30 (27,8%)
4 Cu gonadotropine și agoniști GnRH (protocolul lung)	938	62 (6,6%)	876	426 (48,6%)
5 Cu gonadotropine și antagoniști	815	43 (5,3%)	771	319 (41,3%)
Cu clomifen și antagoniști	82	9 (10,9%)	73	25 (34,2%)
Total	2310	210 (9%)	2100	878 (41,8%)

Discuții

Așadar procedura FIV este o metodă destul de eficientă în tratamentul cuplului infertil. Eficiența metodei depinde de vîrsta pacientei, factorii de baza a sterilității și schema de inducere a ovulației. Actualmente reproducerea asistată a devenit una din principalele metode de tratament al cuplului infertil de care beneficiază anual sute de mii de femei din întreaga lume.

Între timp s-au largit considerabil indicațiile către folosirea metodei de FIV. Astfel, în cazul de obstrucție a trompelor uterine în regiunea istmică restabilirea funcției reproductive este foarte dificilă. Eficiența metodei FIV la pacientele cu hidrosalpinx a fost numai 9%. La pacientele care trompele uterine au fost înlăturate sau ligaturate înainte de reproducere asistată, eficiența procedurii FIV a fost semnificativ mai mare (34,4%).

S-au largit considerabil indicațiile pentru efectuarea FIV la femeile cu endometrioză. Patomecanismul sterilității în caz de endometrioză include mai multe verigi formarea aderențelor tubo-ovariene, afectarea transportului tubar, lichidul peritoneal devine toxic pentru gamete/embrion, dereglarea funcției ovulatorii, de aceea obținerea sarcinii la femeile cu

endometrioza este problematic. Luând în considerare multitudinea și diversitatea dereglărilor sistemului reproductiv în caz de endometrioza actualmente se consideră că metoda FIV poate fi aplicată cu succes și la această categorie de femei. Rezultatele reduse ale metodei FIV în caz de chisturi endometriotice (22,4%) pot fi explicate de reducerea rezervei ovariene și calitatea proastă a embrionilor capotați. Polichistoza ovariană este o cauză destul de răspândită a infertilității, există însă un lot de paciente la care intervenția chirurgicală stimularea ovulației cu antiestrogeni (Clomifen) sau gonadotropine nu permit obținerea unei sarcini. Aplicarea reproducerii asistate la femeile cu polichistoza ovariană este atractivă deoarece nu diminuează rezerva ovariană. Rata obținerii sarcinii în caz de polichistoza ovariană este destul de înaltă (32,4%). Astfel rezultatele FIV sunt reduse de aproximativ două ori la femeile de 35 -40 ani comparativ cu femeile sub 30 ani. La pacientele din grupa de vârstă de până la 29 ani rata succesului procedurii FIV a fost de 55,1%, ce este mult mai înaltă comparativ cu grupa după 40 ani (24,7%). Acest fenomen explică aceea că cu vârsta scade rezerva ovariană, micșorându-se atât numărul cât și calitatea oocitelor ce influențează capacitatea de fertilizare a oocitelor și rezultatele embriotransferului, și că vârsta înaintată a pacientei reduce receptivitatea endometrială și micșorează rata implantării embrionilor. Patologia de bază a sterilității influențează destul de considerabil rezultatele FIV. Infecția uro-genitală netratată, în special cu formarea de hidrosalpinx constituie unul din factorii principali ce reduce șansele de implantare intrauterină a embrionilor. Patologia ovariană (chisturile ovariene endometriotice, polichistoza ovariană, epuizarea prematură a funcției ovariene) poate diminua calitatea oocitelor căpătate și a embrionilor. Patologia uterină (uter bicorn, sept uterin, sinechii uterine) constituie un factor de prognoză nefavorabilă pentru obținerea sarcinii Schema de stimulare a ovulației influențează considerabil rezultatele programului FIV. Stimularea ovulației numai cu clomifen induce creșterea unui număr redus de foliculi preovulatori și are acțiune nefavorabilă asupra endometrului. Rata obținerii a sarcinii în ciclurile de stimulare numai cu clomifen nu depășește 20%, de aceea aceasta se aplică numai ocazional în practica clinicilor de FIV. Mai indicată este stimularea ovulației numai cu gonadotropine ce oferă o rată de obținere a sarcinii de 20-25%. Rezultatele obținute au arătat că cele mai optimale metode de stimulare a ovulației în cadrul programului FIV sunt schema cu agonisți (protocolul lung) și schema cu antagonisți 48,6%. În același timp luând în considerație riscurile asociate hiperstimulării ovariene considerăm că devine tot mai oportună reevaluarea folosirii ciclului natural și schemelor cu clomifen în combinație cu antagonisții GnRH în stimularea ovariană.

Concluzii

La etapa de pregătire către procedura FIV

Reproducerea asistată va fi recomandată ca metodă de bază de tratament a infertilității, la vârsta reproductivă de preferință până la 35 ani. Pacientelor cu hidrosalpinx depistat prin histerosalpingografie sau vizibil la ecografie înainte de procedura FIV se va recomanda tubectomia sau clamarea la pacientele după 35 ani sau cu rezerva ovariană redusă. Pacientelor cu obstrucție tubară ampulară în caz de eșec repetat al procedurii FIV se recomandă clamarea trompelor înainte de efectuarea procedurii ulterioare. În cazul chistului ovarian înainte de efectuarea procedurii FIV se recomandă evacuarea lor prin ghidaj ecografic. Pacientelor cu polichistoza ovariană înainte de procedură se va recomanda folosirea anticoncepționalelor (Diane35, Yasmin) timp de 3 luni. Pacientelor cu avorturi la cerere în anamneză se va recomanda efectuarea histeroscopiei înainte de procedura FIV.

La etapa de stimulare a ovulației

Protocolul de stimulare ovariană trebuie să fie individualizat. Înainte de a alege schema de stimulare se va lua în considerare vârsta pacientei, rezerva ovariană, schemele anterioare de stimulare, caracteristicile ciclului menstrual, disfuncția endocrină asociată, profilul hormonal (FSH, LH, E2) în ziua a treia a ciclului. Protocolul lung cu agonisții GnRH e potrivit pacientelor cu rezervă ovariană medie (8-15 foliculi în ambele ovare). La pacientele de vârstă avansată sau cu rezervă ovariană mică acest protocol poate determina un răspuns insuficient la stimulare

ovariană cu gonadotropine. Pe de altă parte pacientele sub 25 ani, cu rezervă ovariană mare și polichistoză ovariană acest protocol are un risc înalt de hiperstimulare ovariană. Protocolul de stimulare ovariană cu antagoniști GnRH poate fi folosit la pacientele de toate vârstele, însă cere o investigație ultrasonografică și a nivelului estradiolului în zilele 2-3 a ciclului menstrual pentru a exclude situațiile de desincronizare a creșterii foliculare. La pacientele cu polichistoză ovariană efect mai bun îl are folosirea antagoniștilor (cetrotide). Stimularea ovariană cu gonadotropină recombinată ce conține numai FSH (gonal F) e potrivită pacientelor cu polichistoză ovariană, endometrioză și rezervă ovariană înaltă. Suplimentarea cu gonadotropină menopauzală (menopur) sau preparate ce conțin LH (Luveris) e preferabilă în protocolul cu antagoniști din prima zi de stimulare, iar în protocolul cu antagoniști din ziua a 6 de stimulare ovariană (cu antagoniști GnRH). Pentru profilaxia deficiențelor endometriale se recomandă folosirea concomitentă a preparatelor cu estradiol (Proginova) din ziua a 4 a ciclului în protocolul cu antagoniști și din ziua a 8 a ciclului în protocolul cu antagoniști. În cazul eșecului repetat al FIV pe fundal de dezvoltare insuficientă endometrială un efect pozitiv îl poate avea tratamentul adițional cu Viagra sau Valdenafil. Pentru profilaxia dezvoltării sindromului de hiperstimulare ovariană se recomandă aplicarea următoarelor strategii:

FIV în ciclu natural

Aplicarea mai largă a schemei de stimulare ovariană cu clomifen și antagoniști.

Evitarea folosirii protocolului de stimulare ovariană cu antagoniști GnRH.

În protocolul cu antagoniști GnRH se va recomanda debutul mai tardiv de administrare a gonadotropinelor (din ziua a 4-5 a ciclului) și în doze mai mici (75-150 ui) de gonadotropine.

Puncția foliculilor dintr-un ovar la 5-8 zile de stimulare.

La etapa de fertilizare /cultivare/embriotransfer

Fertilizarea în vitro prin tehnologia ICSI e potrivită nu numai în cazurile de patospermie, dar și la pacientele cu polichistoză ovariană, endometrioză, vîrsta avansată, infertilitate de origine neclară. Transferul embrionilor în ziua a 5 (la etapa de blastocist) e preferabilă pentru pacientele cu risc sporit de hiperstimulare ovariană, polichistoză ovariană sau pentru reducerea incidenței sarcinii multiple (transferul numai a 1-2 embrioni). Pentru suportul fazei luteinice a ciclului menstrual se recomandă folosirea preparatelor cu progesteron (Utrogestan, Duphaston) pînă la 12 săptămîni de sarcină.

Bibliografie

1. Speroff L, Glass RH, Kas NG (2005) Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility-7 th Ed. Lippincot Williams and Wilkins.

2. Isaacs ID Jr, Lincoln SR, Cowan BD. Extended Clomiphene Citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. Fertil steril 1997.

3. Legro RS, Barnhart HX, Schlaft WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Stekamf MP, McGovern PG, Cataldo NA et al Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007. 365:551-566.

4. Casper RF, Mitwally MF, Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. J. Clin Endocrinol Metab 2006

5. Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. Clin Obstet Gynecol 2007; p255-67

6. S. Cucha-Filho Altered hormonal levels behind infertility in endometriosis-Human Reproduction 2002; 17:960-965

7. Terekawa N-Epidemiology of endometriosis-Nippon Rinsho 2001. Suppl 1 p8-12