

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ФЕРТИЛИТЕТ

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при фертилитет.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при фертилитет е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при фертилитет по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-3127/1
09 март 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

Фертилитет

Проценка и третман на пациенти со проблеми во фертилноста

Објавено: февруари 2013 год.

NICE клинички упатства 156
guidance.nice.org.uk/cg156

Содржина

Вовед	1
Клучни приоритети за имплементација	5
Дефинирање на инфертилитет	5
Необјаснет инфертилитет	5
Интраутерина инсеминација	5
Критериуми за упатување за IVF	5
Стратегии за ембриотрансфер кај IVF	6
1. Препораки	7
1.1 Принципи на здравствена заштита	7
1.2 Иницијално советување на пациенти загрижени поради одложување на концепцијата	8
1.3 Инвестирации за проблемот со инфертилитет и стратегии за третман	12
1.4 Медицински и хируршки третман на машкиот фактор на инфертилитет	17
1.5 Нарушувања на овулацијата	18
1.5.1 Класификација на овулаторните нарушувања	18
1.6 Тубарна и утерусна хирургија	20
1.7 Конзервативен (медицински) и хируршки третман на ендометриоза	20
1.8 Необјаснет инфертилитет	21
1.9 Интраутерина инсеминација	21
1.10 Предвидување на успехот од IVF	22
1.11 Вклучувачки критериуми за IVF	23
1.12 Процедури кои се употребуваат во текот на IVF	24
1.13 Интрацитоплазматска спермална инјекција	27
1.14 Донор инсеминација	28
1.15 Донација на ооцити	30
1.16 Пациенти со карцином кои сакаат да ја зачуваат фертилноста	31
1.17 Долгорочна безбедност од асистирани репродуктивни технологии за жени со инфертилитет и нивните деца	32
2. Препораки за истражување	34
2.1 Експектативен третман пред IVF	34
2.2 Селектирање на ембриони за единечен ембрио трансфер	34
2.3 Адјувантни поддржувачки третмани на лутеалната фаза при IVF	34
2.4 Долгорочна безбедност на оваријалната стимулација и индукција на овулација за жените	35
2.5 Долгорочни ефекти од IVF со или без интрацитоплазматска спермална инјекција врз децата	35
3. Други информации	36
3.1 Опсегот и начинот на развој на ова упатство	36
3.2 Поврзани NICE упатства	36
4. Групата за развој на Упатството, Националниот колаборативен центар и NICE проектниот тим	37
4.1 Група за развој на Упатството	37
4.2 Национален колаборативен центар за женско и детско здравје	37
4.3 NICE проектен тим	37
Слики и табели кои ги поддржуваат препораките за шансите за концепција и квалитет на ембрионот	38

Табела 1. Кумулативна веројатност за зачнување на клиничка бременост според бројот на менструални циклуси	38
Табела 2. Кумулативна веројатност од зачнување на клиничка бременост според бројот на циклуси на инсеминација.....	38
Слика 1. Ефектот на матерналните години врз просечната стапка на бременост	39
Слика 2. IVF успехот во смисол на живородени на 100 ембрио трансфери	39
Слика 3. UK NEQAS embryo morphology scheme	40
Во врска со ова упатство	41
Информации за надградба	41
Јачина на препораките	41
Други верзии на ова упатство	42
Имплементација.....	42
Вашата одговорност	42
Авторски права.....	43
Контакт со NICE.....	43

Вовед

Ова упатство го надградува и го заменува 'Фертилитет' (NICE клиничко упатство 11). Препораките се означени во зависност од тоа кога се објавени во оригинална верзија (за детали види [Во врска со ова упатство](#)).

Ова упатство нуди најдобри совети од праксата во пружањето помош на луѓето кои имаат проблеми со остварување на концепција.

Проценето е дека инфертилитетот афектира 1 од 7 хетеросексуални парови во Обединетото Кралство (ОК). Од објавувањето на оригиналното NICE упатство за фертилитет од 2004 год., па наваму, забележано е лесно зголемување на превалентноста на проблемите со фертилитет и сè поголем број на луѓе сега бараат помош за овој тип на проблеми.

Главните причини за инфертилитет во ОК се (проценти на апроксимативна превалентност):

- Необјаснет инфертилитет (неидентификувана машка или женска причина) (25%).
- Овулаторни нарушувања (25%).
- Оштетувања на тубата (20%).
- Машки фактор на инфертилитет (30%).
- Утерусни или перитонеални нарушувања (10%).

Кај околу 40% од случаите нарушување е утврдено и кај мажот и кај жената. Утерусните или ендометријалните фактори, дефекти на гаметите или ембрионот, како и разни пелвични состојби, како ендометриозата, може да играат значајна улога.

Поради широкиот дијапазон на причини за инфертилитет, круцијално е обезбедување на соодветни инвестициони постапки. Во овие иследувања се вклучени: анализа на сперма; проценка на овулација, тубарно оштетување и утерусни аномалии, како и скрининг за инфекции како *Chlamydia trachomatis* и подложност кон рubeола.

Кога еднаш ќе се постави дијагнозата, третманот продолжува како еден од 3 главни типови:

- Медицински третман за обновување на фертилноста (на пр., користење на лекови за индукција на овулација).
- Хируршки третман за обновување на фертилноста (на пр., лапароскопија за аблација на ендометриозата).
- Асистиран репродуктивен техники (ART) – каков било третман кој користи средства за остварување концепција, поинакви од вагинален однос. Често опфаќа и ракување со гамети или ембриони.

Во упатството се претпоставува дека оној кој ги препишува лековите ќе го користи упатството со опис на карактеристиките на лекот, за да ги информира пациентите индивидуално, што ќе помогне во донесувањето на одлуки.

Ова упатство препорачува некои лекаства за индикации за кои лековите немаат маркетинг авторизација во ОК на датумот на негово објавување, само доколку има добри докази кои ја поддржуваат таквата употреба. Оној, кој ги препишува лековите, треба да следи релевантни професионални упатства, преземајќи целосна одговорност. Треба да се обезбеди документирана информирана согласност од пациентот. За повеќе информации види во Добра пракса во препишувањето на лекови-упатство за доктори, објавено од Генералниот медицински оветот. Таму, каде што препораките се однесуваат за користење на лекови надвор од нивното лиценцирано индикационо подрачје ('off-label use'), тие лекови се означени во препораките со фуснота.

Грижа насочена кон пациентот

Ова упатство нуди најдобри совети за заштита на луѓето со проблем со фертилноста.

Пациентите и здравствените професионалци имаат права и одговорности, како што е утврдено во NHS Устав за Англија-сите NICE упатства се составени за да го рефлектираат токму ова. Третманот и негата треба да ги земат во предвид потребите и приоритетите на жените. Жените треба да имаат можност да донесат информирана одлука во врска со нивниот третман и неа, во партнерство со нивниот лекар. Доколку жената нема капацитет за да донесе одлука, здравствените работници треба да го следат Препорака за согласност на Одделот за здравство, како и Кодексот кој е придружен дел на Актот за ментален капацитет. Во Велс, здравствените професионалци треба да ги следат Препораките за согласност на Владата на Велс.

NICE создаде упатства според компоненти од добрите искуства на пациенти во NHS услугите за возрасни. Сите здравствени работници треба да ги следат препораките, дадени во Искуства на пациентите со NHS услугите за возрасни.

Термини употребени во ова упатство

Експектативен третман. Формален пристап кој го охрабрува остварувањето на концепција преку незаштитен сексуален однос по вагинален пат. Тоа опфаќа давање на информации на поединци или парови, како и совети во врска со регуларноста и времето на сексуалниот однос, како и одредени промени во стилот на живеење што може да ги зголеми шансите за остварување на концепцијата. Не опфаќа активни клинички или тераписки интервенции.

Целосен циклус. Овој термин се користи за дефинирање на целосен IVF третман, кој треба да се состои од 1 епизода на оваријална стимулација и трансфер на кој било резултиращки, свеж или замрзнат ембрион(-ни).

Лесна форма на машки фактор на инфертилитет. Овој термин широко се употребува во праксата и во литературата. Сепак, во моментов не постои формална препознатлива дефиниција. За потребите на ова упатство, се дефинира како состојба кога по 2 последователни анализи на спермата постои 1 или повеќе варијабли под 5-от центил (како што е дефинирано од страна на СЗО, 2010). Ефектот врз остварување на бременост по пат на природен вагинален сексуален однос во период од 2 години, во овој случај би бил сличен како кај луѓе со необјаснет инфертилитет или лесна форма на ендометриоза.

Спонтан IVF циклус. IVF процедура кај која 1 или повеќе ооцити се собираат од овариумите за време на спонтан менструален циклус без употреба на лекарства.

Клучни приоритети за имплементација

Следниве препораки се идентификувани како приоритетни за имплементација.

Дефинирање на инфертилитет

- На жена во репродуктивна возраст која не зачнала по една година на незаштитени вагинални сексуални односи, во одсуство на каква било причина за инфертилитет, треба да ѝ се понуди понатамошна клиничка проценка и иследување, заедно со нејзиниот партнер. **[ново 2013]**
- Да се понуди навремена специјалистичка консултација за разгледување на опциите за остварување на концепција, понатамошна проценка и соодветен третман, доколку:
 - Жената е на возраст од 36 години или повеќе.
 - Постои позната клиничка причина за инфертилитет или историја за предиспонирачки фактори за инфертилитет. **[ново 2013]**

Необјаснет инфертилитет

- Не нудете лекови за орална оваријална стимулација (како clomifene citrate, anastrozole или letrozole) кај жени со необјаснет инфертилитет. **[ново 2013]**
- Понудете IVF третман (види препораки 1.11.1.3–4) кај жени со необјаснет инфертилитет кои не зачнале по 2 години (тука се вбројува и една година пред отпочнување на иследувањата на фертилитетот) на регуларен незаштитен сексуален однос. **[ново 2013]**

Интраутерина инсеминација

- За пациентите со необјаснет инфертилитет, лесна форма на ендометриоза или 'лесна форма на машки фактор на инфертилитет', кои имаат редовен незаштитен сексуален однос:
 - Не нудете рутински интраутерина инсеминација, било со или без оваријална стимулација (исклучок претставуваат посебни состојби, како на пр., кога пациентот има социјални, културолошки или религиозни замерки кон IVF).
 - Советувајте ги да се обидат да остварат концепција во период од вкупно 2 години (тука е вклучена и една година пред да започнат инвестирациите за фертилитет) пред да се разгледа можноста за IVF. **[ново 2013]**

Критериуми за упатување за IVF

- Информирајте ги пациентите дека нормално целосен циклус на IVF, со или без интрацитоплазматска инјекција на сперма (intracytoplasmic sperm injection (ICSI)), треба да се состои од една епизода на оваријална стимулација и трансфер на каков било резултирачки свеж или смрзнат ембрион(-ни). **[ново 2013]**
- Кај жени под 40-годишна возраст кои не зачнале по 2 години на редовен незаштитен сексуален однос или по 12 циклуси на артефициелна инсеминација (при што 6 или повеќе се со интраутерина инсеминација), понудете 3 целосни циклуси на IVF, со или без ICSI. Доколку жената наполни 40 години во текот на

третманот, комплетирајте го тековниот целосен циклус, но не нудете дополнителни целосни циклуси. **[ново 2013]**

- Кај жени на возраст од 40–42 години кои не зачнале по 2 години на редовен незаштитен сексуален однос или по 12 цилуси на артефициелна инсеминација (при што 6 или повеќе се со интраутерина инсеминација), понудете 1 целосен циклус на IVF, со или без ICSI, доколку се исполнети следниве 3 критериуми:
 - Тие претходно немале IVF третман.
 - Нема докази за ниски оваријални резерви (види препорака 1.3.3.2).
 - Спроведена е дискусија за дополнителните импликации од IVF и од бременост на тие години. **[ново 2013]**

Стратегии за ембриотрансфер кај IVF

- Кога се разгледува бројот на свежи или на замрзнати ембриони за трансфер при IVF:
 - Кај жени на возраст под 37 години:
 - При првиот целосен IVF циклус, користете трансфер на единечен ембрион.
 - При вториот целосен IVF циклус, користете трансфер на единечен ембрион доколку се достапни 1 или повеќе ембриони со врвен квалитет. Размислете за користење на 2 ембриони доколку не се достапни ембриони со врвен квалитет.
 - При третиот целосен IVF циклус, трансферирајте не повеќе од 2 ембриони.
 - Кај жени на возраст 37–39 години.
 - При првиот и вториот целосен IVF циклус, користете трансфер на единечен ембрион доколку се достапни 1 или повеќе ембриони со врвен квалитет. Размислете за двоен ембриотрансфер доколку нема ембриони со врвен квалитет.
 - При третиот целосен IVF циклус, трансферирајте не повеќе од 2 ембриони.
 - Кај жени на возраст 40–42 години, размислете за двоен ембриотрансфер. **[ново 2013]**
- Ако е достапна бластоциста со врвен квалитет, користете трансфер на еден ембрион. **[ново 2013]**.

1. Препораки

Следново упатство се базира на најдобрите достапни докази. Целосното упатство ги содржи деталите за методите и за доказите, користени во развојот на ова упатство.

1.1 *Принципи на здравствена заштита*

1.1.1 **Обезбедување на информации**

1.1.1.1 Паровите кои имаат проблем во остварување концепција треба да се прегледаат заедно, бидејќи двата партнера се директно засегнати од одлуките, донесени во врска со инвестирациите и третманот. **[2004]**

1.1.1.2 Пациентите треба да имаат можност да донесат информирани одлуки во врска со здравствената заштита и третманот по пат на пристап до информации, базирани на докази. Ваквиот избор треба да се препознае и да се прифати како интегрален дел од процесот на носење на одлуки. Вербалното информирање треба да се замени со пишана информација или аудиовизуелни медиуми. **[2004]**

1.1.1.3 Информациите во врска со здравствената заштита и опциите за третман треба да се обезбедат во форма достапна и за пациенти кои имаат посебни потреби, како што се пациенти со физички, когнитивен или сензорен инвалидитет и за пациенти кои не зборуваат или читаат англиски јазик. **[2004]**

1.1.2 **Психолошките ефекти на проблемите со фертилитет**

1.1.2.1 Кога паровите имаат проблем со фертилитетот, обата партнери треба да се информираат дека стресот кај машкиот и/или женскиот партнер може да влијае на меѓусебниот однос и е многу веројатно дека ќе го намали либидото и честотата на сексуалниот однос што оди во прилог на проблемот со фертилитетот. **[2004, дополнето 2013]**

1.1.2.2 Пациентите кои имаат проблем со фертилноста, треба да се информираат дека може да биде од корист приклучувањето и контактот со групи за поддршка на пациенти со проблеми со фертилноста. **[2004]**

1.1.2.3 На пациентите со проблеми со фертилноста треба да им се предложи советување, бидејќи овие проблеми сами по себе, како и инвестирациите и третманот, може да предизвикаат психолошки стрес. **[2004]**

1.1.2.4 Советувањето треба да се понуди пред, за време на и по инвестирациите и третманот, независно од исходот на овие процедури. **[2004]**

1.1.2.5 Советувањето треба да го спроведе некој кој не е директно инволвиран во третманот на поединците и/или паровите со проблеми со фертилитетот. **[2004, дополнето 2013]**

1.1.3 Општа и специјалистичка здравствена заштита

1.1.3.1 Пациентите кои ги преживуваат проблемите со фертилитетот, треба да се третираат од страна на тим од специјалисти, бидејќи на овој начин се подобрува ефективностa и ефикасноста на третманот и познато е дека го подобрува задоволството кај пациентите од третманот. [2004, дополнето 2013]

1.2 Иницијално советување на пациенти загрижени поради одложување на концепцијата

1.2.1 Шанси да се оствари концепцијата

1.2.1.1 Пациентите кои се загрижени поради својата фертилност треба да се информираат дека преку 80% од паровите во општата популација ќе остварат концепција во период од 1 година:

- Доколку жената е под 40-годишна возраст.
- Доколку не користат контрацепција и имаат редовни сексуални односи.

Од оние кои нема да остварат концепција во првата година, околу половина ќе го постигнат тоа во втората година (кумулятивна стапка на бременост преку 90%). [2004, дополнето 2013]

1.2.1.2 Информирајте ги пациентите кои користат артефициелна инсеминација за да зачат и кои се загрижени за фертилноста дека:

- Над 50% од жените под 40-годишна возраст ќе остварат концепција во рамки на 6 циклуси на интраутерина инсеминација (intrauterine insemination (IUI)).
- Од оние кои нема да зачат во рамките на 6 циклуси на интраутерина инсеминација, околу половина ќе го постигнат тоа со дополнителни 6 циклуси (кумулятивна стапка на бременост 75%). [ново 2013]

1.2.1.3 Информирајте ги пациентите кои користат артефициелна инсеминација за остварување концепција и кои се загрижени за својата фертилност, дека користењето на свежа сперма е асоцирано со повисока стапка на концепција, во споредба со замрзната-одмрзната сперма. Сепак, интраутерината инсеминација, дури и со користење на смрзната-одмрзната сперма, е асоцирана со повисока стапка на концепција, во споредба со интрацервикалната инсеминација. [ново 2013]

1.2.1.4 Информирајте ги пациентите кои се загрижени за својата фертилност, дека женската фертилност и во помала мера машката фертилност опаѓа со годините. [ново 2013]

1.2.1.5 Дискутирајте за шансите за концепција со пациентите кои се загрижени за својата фертилност, а коишто:

- Имаат сексуален однос (види [табела 1](#)).
- Користат артефициелна инсеминација (види [табела 2](#)). [ново 2013]

1.2.2 Фреквентност и тајминг на сексуален однос или артефицијална инсеминација

- 1.2.2.1 Пациентите кои се загрижени за својата фертилност треба да се информираат дека вагиналниот сексуален однос на секои 2 до 3 дена ги оптимизира шансите за забременување. **[2004, дополнето 2013]**
- 1.2.2.2 Пациентите кои користат артефициелна инсеминација за концепција треба да ја темпираат инсеминацијата околу периодот на овулацијата. **[ново 2013]**

1.2.3 Алкохол

- 1.2.3.1 Жените кои се обидуваат да забременат, треба да бидат информирани дека пиењето на не повеќе од 1 до 2 единици алкохол еднаш или двапати неделно и избегнување на епизоди на интоксикација ги намалува ризиците од оштетување на фетусот во развој. **[2004]**
- 1.2.3.2 Мажите треба да се информираат дека консумацијата на алкохол во рамките на препораките според Одделението за здравство за 3 до 4 единици на ден за мажи, малку е веројатно дека ќе влијае на квалитетот на спермата. **[2004, дополнето 2013]**
- 1.2.3.3 Мажите треба да се информираат дека ексцесивниот внес на алкохол е уништувачки за квалитетот на спермата. **[2004]**

1.2.4 Пушење

- 1.2.4.1 Жените кои пушат треба да се информираат дека оваа навика многу веројатно ќе ја намали нивната фертилност. **[2004]**
- 1.2.4.2 На жените кои пушат треба да им се понуди вклучување во програми за одвикнување од пушење за да се поддржан нивните напори во откажувањето од пушење. **[2004]**
- 1.2.4.3 Жените треба да се информираат дека и пасивното пушење, веројатно ги афектира нивните шанси за концепција. **[2004]**
- 1.2.4.4 Мажите кои пушат треба да бидат информирани дека постои поврзаност помеѓу пушењето и намалениот квалитет на спермата (иако влијанието на оваа навика врз машиниот фертилитет е нејасно) и дека прекилот со пушење ќе го подобри нивноо општо здравје. **[2004]**

1.2.5 Кофеинизирани пијалоци

- 1.2.5.1 Пациентите кои се загрижени за својата фертилност треба да се информираат дека не постојат конзистентни докази за поврзаност помеѓу консумација на кофеинизирани пијалоци (чај, кафе и коли) и проблемите со фертилност^[1]. **[2004]**

1.2.6 Обезитет

- 1.2.6.1 Жените со body mass index (BMI) од 30 или повеќе, треба да се информираат дека веројатно ќе им биде потребно подолго време за да забременат. [2004, дополнето 2013]
- 1.2.6.2 Жени со BMI од 30 или повеќе и кои немаат овулација треба да се информираат дека намалувањето на тежината веројатно ќе ги зголеми шансите да остварат концепција. [2004, дополнето 2013]
- 1.2.6.3 Жените треба да се информираат дека учеството во групните програми со вклучени вежби и препораки за диета, води до побрзо забременување отколку придржувањето само на советите за намалување на тежината. [2004]
- 1.2.6.4 Мажите со BMI од 30 или повеќе треба да се информираат дека најверојатно ќе имаат намалена фертилност. [2004, дополнето 2013]

1.2.7 Ниска телесна тежина

- 1.2.7.1 Жените со BMI од помалку од 19 и кои имаат нерегуларни менструации или не менструираат, треба да се советуваат дека покачувањето на телесната тежина најверојатно ќе ја зголеми шансата за остварување на концепцијата. [2004]

1.2.8 Тесна долна облека

- 1.2.8.1 Мажите треба да се информираат дека постои поврзаност помеѓу покачената скротална температура и намалениот квалитет на спермата, не дека не е прецизирано дали носењето на комотна долна облека ја подобрува фертилноста. [2004]

1.2.9 Занимање (професија)

- 1.2.9.1 Некои професии се инволвирани со изложување на штетни ефекти кои може да ја намалат фертилноста и кај мажите и кај жените, поради тоа треба да се направи детален разговор во врска со професијата кај пациенти кои се загрижени за својата фертилност и да им се даде соодветен совет. [2004]

1.2.10 Употреба на препишани, over-the-counter и рекреативни лекови

- 1.2.10.1 Голем број на препишани, over-the-counter и рекреативни лекови може да интерферираат со машкиот и женскиот фертилитет, поради тоа треба да се направи детален разговор во врска со професијата кај пациенти кои се загрижени за својата фертилност и да им се даде соодветен совет. [2004]

1.2.11 Дополнителна терапија

- 1.2.11.1 Пациенти кои се загрижени за својата фертилност треба да се информираат дека ефективноста на комплементарната терапија за проблемите со фертилноста сè уште не е доволно евалуирана и дека се потребни

дополнителни иследувања за да може ваквите интервенции да бидат препорачани. **[2004]**

1.2.12 Суплементација со фолна киселина

1.2.12.1 Жените кои имаат намера да забременат треба да се информираат дека диетарната суплементација со фолна киселина пред концепција и сè до 12-та гестациска недела од бременоста, го намалува ризикот од појава на дефекти на невралната туба кај плодот. Препорачаната доза е 0.4 mg на ден. За жени кои претходно имале новороденче со дефект на невралната туба или кои примаат антиепилептички лекарства или имаат дијабетес (види Дијабетес во бременост, NICE клиничко упатство 63), препорачлива е повисока доза од 5 mg на ден. **[2004, дополнето 2013].**

1.2.13 Дефинирање на инфертилитетот

1.2.13.1 На пациентите кои се загрижени поради доцнењето во остварување на концепцијата треба да им се понуди иницијална проценка. Специфично распрашување треба да се спроведе во врска со нивниот животен стил и сексуални навики и сексуална историја за да се селектираат пациенти кои имаат намалени шанси за концепција. **[2004]**

1.2.13.2 Понудете им иницијална консултација за дискутирање на опциите за обид за концепција на пациенти кои не можат или на кои им е многу тешко да имаат вагинален сексуален однос. **[ново 2013]**

1.2.13.3 Средината во која се прават инвестирациите за фертилитет треба да им овозможи на пациентите слобода да дискутираат и за сензитивни теми, како, на пример, за сексуална злоупотреба. **[2004]**

1.2.13.4 Здравствените професионалци треба да го дефинираат инфертилитетот во праксата, како временски период во кој пациентите се обидуваат да остварат концепција, но без успех, по кој период оправдана е формална инвестирација и имплементирање на посебен третман. **[ново 2013]**

1.2.13.5 Кај жена во репродуктивен период која не забременила во период од 1 година, по редовни незаштитени вагинални сексуални односи, во отсуство на некоја позната причина за инфертилитет, треба да ѝ се понуди понатамошна клиничка проценка заедно со нејзиниот партнер. **[ново 2013]**

1.2.13.6 На жена во репродуктивен период која користи артефициелна инсеминација за да забремени (било со сперма од партнерот или од донор) треба да ѝ се понуди понатамошна клиничка проценка и инвестирации доколку не забремени по 6 циклуси на третманот, во отсуство на позната причина за инфертилитет. Онаму, каде се користи сперма од партнерот, во клиничките инвестирации треба да биде вклучен и тој. **[ново 2013]**

1.2.13.7 Понудете порана специјалистичка консултација за дискутирање во врска со направените обиди за концепција, понатамошна проценка и соодветен третман доколку:

- Жената е на возраст од 36 години или повеќе.
- Постои позната клиничка причина за инфертилитет или анамнеза за предиспонирачки фактори за инфертилитет. **[ново 2013]**

1.2.13.8 Онаму, каде се планира третман кој може да резултира со инфертилитет (како третман за карцином), треба да се понуди ран прием кај специјалист за фертилитет. **[2004, дополнето 2013]**

1.2.13.9 Пациентите кои се загрижени за нивната фертилност и кои знаат дека имаат некоја хронична вирусна инфекција, како хепатитис В, хепатитис С или HIV, треба да се примат во цетри кои имаат соодветна експертиза и услови за да пружат безбедно намалување на ризикот при инвестирациите и третманот. **[2004]**

1.3 Инвестирации за проблемот со инфертилитет и стратегии за третман

1.3.1 Анализа на сперма

1.3.1.1 Резултатите од анализата на сперма, спроведени како дел од иницијалната проценка, треба да се споредат со референтните вредности, објавени од страна на Светската здравствена организација^[2]:

- Волумен на спермата: 1.5 ml или повеќе.
- pH: 7.2 или повеќе.
- Концентрација на спермиуми: 15 million сперматозоиди на ml или повеќе.
- Вкупен број на спермиуми: 39 милиони сперматозоиди по ејакулат или повеќе.
- Вкупен мотилитет (процент на прогресивен мотилитет и непрогресивен мотилитет): 40% или повеќе мотилни или 32% или повеќе со прогресивен мотилитет.
- Виталност: 58% или повеќе живи сперматозоиди.
- Морфологија на сперматозоиди (процент со нормална форма): 4% или повеќе. **[2004, дополнето 2013]**

1.3.1.2 Скрининг за антиспермални антитела не треба да се понуди, бидејќи нема доказ за ефективен третман за подобрување на фертилноста. **[2004]**

1.3.1.3 Доколку резултатот од првата анализа на спермата е абнормален, треба да се понуди спроведување на втор потврдувачки тест. **[2004]**

1.3.1.4 Повторениот потврдувачки тест би требало да се спроведе 3 месеци по иницијалната анализа за да се даде време за комплетирање на циклусот на формирање на сперматозоиди. Но, доколку е детектирано постоење на голем спермален дефицит (азооспермија или тешка олигозооспермија), повторниот тест треба да се спроведе што е можно побргу. **[2004]**

1.3.2 Пост-коитален тест на цервикалниот мукус

1.3.2.1 Не се препорачува рутинското користење на пост-коиталниот тест на цервикалниот мукус во иследувањата при проблеми со фертилноста, бидејќи нема предиктивно значење за стапката на забременување. **[2004]**

1.3.3 Тестирање на оваријалните резерви

1.3.3.1 Користете ги годините на жената како иницијален предиктор за нејзината севкупна шанса за успех при природниот пат на концепција (види [слика 1](#)) или со in vitro фертилизација (IVF) (види [слика 2](#)). **[ново 2013]**

1.3.3.2 Искористете еден од следниве мерки за да го предвидите веројатниот оваријален одговор на гонадотропинската стимулација при IVF:

- Вкупен број на антрални фоликули од помало или од еднакво на 4 за слаб одговор^[3] и поголем од 16 за јак одговор.^[4]
- Anti-Müllerian хормон помалку од или еднаков на 5.4 pmol/l за слаб одговор^[5] и поголемо од или еднакво на 25.0 pmol/l за јак одговор.^[6]
- Фоликул-стимулирачки хормон (FSH) поголем од 8.9 IU/l за слаб одговор и помалку од 4 IU/l за јак одговор^[7]. **[ново 2013]**

1.3.3.3 Не користете кој било од следниве тестови индивидуално, за предвидување на каков било исход од третманот за фертилитет:

- Волумен на овариуми.
- Проток на крв низ овариумите.
- Inhibin B.
- Оестрадиол (E2). **[ново 2013]**

1.3.4 Регуларност на менструалните циклуси

1.3.4.1 Жените кои се загрижени за својата фертилност, треба да бидат прашани за честотата и регуларноста на менструалните циклуси. Жените со регуларни месечни менструални циклуси, треба да се информираат дека најверојатно имаат овулации. **[2004]**

1.3.4.2 На жените кај кои се спроведуваат иследувања за инфертилитет, треба да им се понуди испитување на серумското ниво на прогестерон, во средината на лутеалната фаза од менструалниот циклус (ден 21 од 28-дневен циклус) за да се потврди дека имало овулација, дури и ако имаат регуларни менструални циклуси. **[2004, дополнето 2013]**

1.3.4.3 На жените со пролонгирани ирегуларни менструални циклуси, треба да им се понуди тест за одредување на серумското ниво на прогестерон. Во зависност од тајмингот на менструалните периоди, овој тест можно е да треба да се спроведе подоцна, во текот на циклусот (на пример ден 28 од 35-дневен циклус) и да се повторува еднаш неделно, сè до отпочнувањето на наредниот менструален циклус. **[2004]**

1.3.4.4 Користењето на картите за мерење на базална температура, со цел предвидување на овулацијата, не може да се сметаат за веродостојни, па според тоа не се препорачуваат во инвестициони постапки. **[2004]**

1.3.4.5 На жените со ирегуларни менструални циклуси треба да им се понуди одредување на серумското ниво на гонадотропините (фоликуло-стимулирачкиот хормон и лутеинизирачкиот хормон). **[2004]**

1.3.5 Мерење на нивото на пролактин

1.3.5.1 На жените кои се загрижени за својата фертилност не треба да им се понуди одредување на нивото на пролактин. Овој тест треба да се спроведе само кај оние кои имаат овулаторни нарушувања, галактореа или тумор на хипофизата. **[2004]**

1.3.6 Тироидни функционални тестови

1.3.6.1 Жените со можни проблеми со фертилноста, во споредба со општата популација, немаат поголема веројатност од појава на нарушувања на тироидната жлезда и не треба спроведување на рутинското мерење на тироидната функција. Проценка на тироидната функција треба да се спроведе кај жени со потврдена болест на тироидеата. **[2004]**

1.3.7 Ендометријална биопсија

1.3.7.1 На жените не треба да им се препорачува изведување на ендометријална биопсија за евалуација на лутеалната фаза како дел од инвестирациите за проблеми со фертилитетот, бидејќи нема докази дека медицинскиот третман на дефектите на лутеалната фаза ја подобруваат стапката на забременување. **[2004]**

1.3.8 Иследување на суспектни тубарни и утерусни абнормалности

1.3.8.1 На жените за кои не се знае постоење на коморбидитети (како пелвична инфламаторна болест, претходна ектопична бременост или ендометриоза), треба да им се понуди изведување на хистеросалпингографија (HSG) , за одредување на тубарна оклузија, бидејќи ова претставува веродостоен тест за исклучување на тубарна оклузија и е помалку инвазивен и со поефикасна употребливост на ресурсите, во споредба со лапароскопијата. **[2004]**

1.3.8.2 Таму, каде што е достапна соодветна експертиза, скрининг за тубарна оклузија со помош на хистеросалпинго-контрастна ултрасонографија треба да се земе во предвид, бидејќи претставува ефективна алтернатива на хистеросалпингографијата кај жени за кои не се знае постоењето на коморбидитети. **[2004]**

1.3.8.3 Кај жените за кои се знае дека имаат коморбидитети, треба да се понуди спроведување на лапароскопија и користење на боја (метиленско плаво) за да

може да се направи истовремена поцелосна проценка на постоење на тубарна или на друга пелвична патологија. **[2004]**

1.3.8.4 На жените не треба да им се сугерира спроведување на хистероскопија како самостојна процедура, посебно не како дел на иницијалната проценка, освен ако не е клинички индицирана, бидејќи ефективноста на хируршкиот третман на утерусни аномалии, врз подобрување на стапката на забременување не е потврдена. **[2004]**

1.3.9 Тестови за вирусниот статус

1.3.9.1 Кај паровите кај кои се спроведува IVF треба да се спроведе тестирање за HIV, hepatitis B и hepatitis C (за донорска инсеминација, види [препорака 1.14.3.1](#)). **[2004, дополнето 2013]**

1.3.9.2 Кај пациентите кај кои ќе се утврди постоење на позитивен тест за еден или за повеќе од тестираните вируси HIV, hepatitis B, или hepatitis C, потребно е да се упатат на соодветен специјалист за советување и за соодветен клинички третман. **[2004, дополнето 2013]**

1.3.10 Вирусна трансмисија

1.3.10.1 Кај паровите кај кои мажот е HIV позитивен, секаква одлука околу понатамошен третман на фертилитетот треба да биде донесена врз основа на дискусија помеѓу парот, специјалистот за фертилитет и специјалист за HIV. **[ново 2013]**

1.3.10.2 Таму, каде што мажот е HIV позитивен, треба да се советуваат партнерите дека ризикот од трансмисија на HIV кај женскиот партнер, преку незаштитен сексуален однос е занемарлив доколку се исполнети сите наведени критериуми:

- Ако мажот е согласен да прима високо активна антиретровирусна терапија (HAART).
- Мажот имал плазма вирусен лоуд од помалку од 50 копии/ml во период подолг од 6 месеци.
- Нема присуство на други инфекции.
- Незаштитениот однос е ограничен само во периодот на овулација. **[ново 2013]**

1.3.10.3 Советувајте ги паровите доколку се исполнети сите критериуми од [препораките под 1.3.10.2](#), измивањето на спермата, веројатно, нема да доведе до дополнително намалување на ризикот од инфекција, но може да ја редуцира веројатноста за забременување. **[ново 2013]**

1.3.10.4 Кај паровите кај кои мажот е HIV позитивен, при што или не е согласен за терапија со HAART или има вирусен лоуд од 50 копии/ml или повеќе, препорачајте измивање на спермата. **[ново 2013]**

- 1.3.10.5 Информирајте ги паровите дека измивањето на спермата го намалува, но не го елиминира ризикот од трансмисија на HIV. **[ново 2013]**
- 1.3.10.6 Доколку паровите кај кои се исполнети сите критериуми од препораките под 1.3.10.2 сè уште забележуваат постоење на неприфатлив ризик од трансмисија на HIV, по дискусија со специјалист за HIV, разгледајте и опција за измивање на сперма. **[ново 2013]**
- 1.3.10.7 Информирајте ги паровите дека има недоволно докази за да се препорача пре-експозициска профилакса за HIV негативни жени, кога се исполнети сите критериуми од препораките под 1.3.10.2. **[ново 2013]**
- 1.3.10.8 За оние, чијшто партнер има hepatitis B, препорачајте вакцинација пред отпочнување на третманот за фертилитет. **[ново 2013]**
- 1.3.10.9 Не препорачувајте измивање на сперма како дел од третманот за фертилитет кај мажи со hepatitis B. **[ново 2013]**
- 1.3.10.10 Кај паровите кај кои мажот има hepatitis C, каква било одлука во врска со третманот за фертилитет треба да биде резултат на дискусија меѓу партнерите, специјалистот за фертилитет и специјалист за хепатитис. **[ново 2013]**
- 1.3.10.11 Советувајте ги паровите кои се трудат да остварат концепција и кај кои мажот има hepatitis C, дека ризикот од трансмисија преку незащитен сексуален однос се смета дека е мал. **[ново 2013]**
- 1.3.10.12 Мажите со hepatitis C треба да дискутираат за опциите на третман за ерадикација на hepatitis C со соодветниот специјалист, пред да размислуваат за остварување на концепција. **[ново 2013]**
- 1.3.11 Осетливост кон рубеола**
- 1.3.11.1 Жените кои се загрижени за својата фертилност, треба да спроведат тестирање за утврдување на статусот во однос на рубеола, за да се понуди вакцинирање кај оние кои се осетливи на рубеола. На жените кои се осетливи кон рубеола треба да им се понуди вакцинирање и да се советуваат да не забременуваат најмалку еден месец по вакцинирањето. **[2004, дополнето 2013]**
- 1.3.12 Скрининг за цервикален карцином**
- 1.3.12.1 За да се избегне одложување на третманот за фертилитет, потребно е специфично да се испита времето кога е направен, како и добиениот резултат од последниот цервикален брис, кај жени кои се загрижени за својата фертилност. Цервикалниот скрининг треба да се спроведе во согласност со упатствата дадени во националната програма за цервикален скрининг. **[2004]**
- 1.3.13 Скрининг за *Chlamydia trachomatis***
- 1.3.13.1 Пред да се спроведат какви било инструментални манипулации со утерусот, потребно е кај жените да се спроведе скрининг за *Chlamydia trachomatis* со користење на соодветни сензитивни техники. **[2004]**

1.3.13.2 Доколку резултатот од тестот за *Chlamydia trachomatis* е позитивен, жената и нејзиниот сексуален партнер треба да се препратат на соодветен третман и следење на претходните контакти. [2004]

1.3.13.3 Треба да се ординираат профилактички антибиотици пред изведување на инструментални манипулации со утерусот, доколку не е спроведен скринингот. [2004]

1.4 Медицински и хируршки третман на машкиот фактор на инфертилитет

1.4.1 Медицински третман (машки фактор на инфертилитет)

1.4.1.1 На мажи со хипогонадотропен хипогонадизам треба да им се ординираат гонадотропински лекарства, бидејќи се ефективни во подобрувањето на фертилноста. [2004]

1.4.1.2 Кај мажите со идиопатски абнормалности на спермата, нема потреба од третирање со антиестрогени, гонадотропини, андрогени, бромокриптин или кинин поттикнувачки лекови, бидејќи не е покажано дека се ефективни. [2004]

1.4.1.3 Мажите треба да се информираат дека значењето на антиспермалните антитела е нејасно и дека ефективноста на системските кортикостероиди е несигурна. [2004]

1.4.1.4 Мажите со леукоцити во спермата нема потреба да се третираат со антибиотици, освен ако не е идентифицирана инфекција, бидејќи не постои доказ дека ова ќе ја подобри стапката на забременување. [2004]

1.4.2 Хируршки третман (машки фактор на инфертилитет)

1.4.2.1 Доколку постои соодветен експертски тим, на мажите со опструктивна азооспермија, треба да им се понуди хируршка корекција на епидидималната блокада, бидејќи тоа, веројатно, ќе ја возобнови функцијата на каналот и ќе ја подобри фертилноста. Хируршката корекција треба да се смета за алтернатива на хируршкото извлекување на сперма и IVF. [2004]

1.4.2.2 На мажите не треба да им се сугерира хируршки третман за варикоцели како форма на третман за фертилитет, бидејќи тоа не ја подобрува стапката на забременување. [2004]

1.4.3 Третман на ејакулаторни проблеми

1.4.3.1 Третманот на ејакулаторните проблеми може да ја обнови фертилноста без потреба од инвазивни методи на извлекување на сперма или користење на техники на асистирани репродукција. Сепак, неопходна е дополнителна евалуација и разгледување на различни опции на третман. [2004]

1.5 Нарушувања на овулацијата

Класификација на овулаторните нарушувања

Светската здравствена организација ги класифицира овулаторните нарушувања во 3 групи.

- Група I: хипоталамично хипофизарно нарушување (хипоаламична аменореа или хипогонадотропен хипогонадизам).
- Група II: хипоталамично-хипофизарно-оваријална дисфункција (предоминантно синдром на полицистични овариуми - PCO syndrome)).
- Група III: оваријално нарушување.

1.5.1 СЗО Група I овулаторни нарушувања

1.5.1.1 Советувајте ги жените со СЗО Група I ановулаторен инфертилитет, дека може да ги подобрат своите шанси за регуларна овулација, концепција и некомплицирани бременост преку:

- Зголемување на телесната тежина ако имаат BMI од помалку од 19.
- Ублажување на нивото на вежбање доколку спроведуваат високо ниво на вежбање. **[ново 2013]**

1.5.1.2 Понудете им на жените со СЗО Група I овулаторно нарушување пулсатилно администрирање на гонадотропин-ослободувачки хормон или гонадотропини со активност на лутеинизирачки хормон за индукција на овулација. **[2013]**

1.5.2 СЗО Група II овулаторни нарушувања

Кај жени со СЗО Група II овулаторни нарушувања примањето на третман од прв избор за оваријална стимулација:

1.5.2.1 Советувајте ги жените со СЗО Група II ановулаторен инфертилитет кои имаат BMI од 30 или повеќе, да намалат од телесната тежина (види прпораки под 1.2.6.3). Информирајте ги дека само ова може да ја обнови овулацијата, да го подобри одговорот при користење на препарати за индукција на овулација и има позитивен импакт врз исходот од бременоста. **[ново 2013]**

1.5.2.2 Понудете им на жените со СЗО Група II ановулаторен инфертилитет еден од следниве третмани, земајќи ги во предвид потенцијалните несакани ефекти, комфорот и начинот на употреба, BMI и потребниот мониторинг:

- Clomifene citrate.
- Metformin^[8].
- Комбинација од гореспоменатите. **[ново 2013]**

1.5.2.3 Кај жените кои примаат clomifene citrate, спроведете ултразвучен мониторинг, најмалку во текот на првиот циклус од третманот за да се осгурате дека тие земаат доза од лекот која го минимизира ризикот од повеќеплодова бременост. **[2013]**

- 1.5.2.4 За жените кои примаат clomifene citrate, не се препорачува продолжување на третманот подолго од 6 месеци. **[ново 2013]**
- 1.5.2.5 Жените кај кои е препочан metformin^[8] треба да се информираат за несаканите ефекти, асоцирани со неговата употреба, (како гадење, повраќање и други гастроинтестинални нарушувања). **[2004]**

Кај жени со СЗО Група II овулаторно нарушување, за кои се знае дека се резистентни на clomifene citrate:

- 1.5.2.6 За жени со СЗО Група II овулаторно нарушување, за кои се знае дека се резистентни на clomifene citrate, треба да се разгледаат некои од следниве третмани од втор избор, во зависност од клиничките услови и од предностите на жената:
- Лапароскопски ovarian drilling.
 - Комбиниран третман со clomifene citrate и metformin^[8] ако веќе не е понуден како третман од прв избор.
 - Гонадотропини. **[ново 2013]**
- 1.5.2.7 На жените со PCO syndrome, кои биле третирани со гонадотропини, не треба да им се понуди конкомитантен третман со гонадотропин-ослободувачки хормон агонист, бидејќи тоа нема да ја подобри стапката на бременост и е асоцирано со голем ризик од оваријална хиперстимулација. **[2004]**
- 1.5.2.8 Употребата на адјувантен третман со хормон за раст, заедно со гонадотропин-ослободувачки хормон агонист и/или хуман менопаузален гонадотропин за време на индукција на овулација кај жени со PCO syndrome, кои не реагираат на clomifene citrate, не е препорачливо, бидејќи не ја подобрува стапката на бременост. **[2004]**
- 1.5.2.9 Ефективноста на пулсатилниот гонадотропин-ослободувачки хормон кај жени со clomifene citrate-резистентен PCO syndrom е несигурна и поради тоа не се препорачува надвор од доменот на истражувачки цели. **[2004]**

1.5.3 Хиперпролактинемична аменореа-допамин агонисти

- 1.5.3.1 Жените со овулаторни нарушувања, како последица на хиперпролактинемија, треба да примаат третман со допамин агонисти како bromocriptine. Да се посвети внимание на безбедноста за користење во бременоста и во минимизирање на цената на чинење при препишување на лекот. **[2004]**

1.5.4 Мониторирање на индукција на овулација во текот на гонадотропинска терапија

- 1.5.4.1 Жените на кои им е понудена гонадотропинска индукција на овулација треба да се информираат за ризикот од повеќеплодова бременост и оваријална хиперстимулација пред да се отпочне со третманот. **[2004]**

1.5.4.2 Ултразвучниот мониторинг на овариумите за мерење на големината и бројот на фоликулите, треба да претставува интегрален дел од гонадотропинската терапија за да се редуцира ризикот од повеќеплодова бременост и оваријална хиперстимулација. [2004]

1.6 Тубарна и утерусна хирургија

1.6.1 Тубарна микрохирургија и лапароскопска тубарна хирургија

1.6.1.1 За жените со лесна тубарна болест, тубарната хирургија може да се покаже за ефективна отколку да не се третира воопшто. Во центри, каде што постои соодветна експертиза, ова може да се смета како опција за примарен третман. [2004]

1.6.2 Тубарна катетеризација или канулација

1.6.2.1 Кај жени со проксимална тубарна опструкција, селективната салпингографија плус тубарба катетеризација или хистероскопска тубарна канулација, може да се сметаат за опции на третман, бидејќи ги подобруваат шансите за забременување. [2004]

1.6.3 Хируршки третман на хидросалпингс пред IVF

1.6.3.1 Кај жените со хидросалпингс треба да им се понуди салпингектомија, најдобро лапароскопска, пред отпочнување на IVF третман, бидејќи ова ги подобрува шансите за забременување. [2004]

1.6.4 Утерусна хирургија

1.6.4.1 Кај жените со аменореа кај кои е утврдено постоење на интраутерини атхезии, треба да им се препорача хистероскопска атхезиолиза, бидејќи тоа, веројатно, ќе ја обнови менструацијата и ќе ги подобри шансите за бременост. [2004]

1.7 Конзервативен (медицински) и хируршки третман на ендометриоза

1.7.1 Медицински третман (оваријална супресија) на ендометриоза

1.7.1.1 Медицинскиот третман на минимална и лесна форма на ендометриоза, дијагностицирана како причина за инфертилитет кај жената, не го подобрува фертилитетот и не треба да се препорачува. [2004, дополнето 2013]

1.7.2 Хируршка аблација

1.7.2.1 На жените со минимална или лесна форма на ендометриоза кај кои се изведува лапароскопија, треба да им се советува изведување на аблација или ресекција на ендометриозата плус лапароскопска атхезиолиза, бидејќи ова ги подобрува шансите за бременост. [2004]

- 1.7.2.2 На жените со оваријална ендометриоза треба да им се препорача лапароскопска цистектомија, бидејќи тоа ги подобрува шансите за бременост. **[2004]**
- 1.7.2.3 На жените со средна и тешка форма на ендометриоза треба да им се препорача хируршки третман, бидејќи тоа ги подобрува шансите за бременост. **[2004]**
- 1.7.2.4 Постоперативниот медицински третман не ја подобрува стапката на бременост кај жени со средна до тешка форма на ендометриоза и не е препорачлив. **[2004]**

1.8 Необјаснет инфертилитет

1.8.1 Оваријална стимулација за необјаснет инфертилитет

- 1.8.1.1 Не препорачувајте препарати за орална оваријална стимулација (како clomifene citrate, anastrozole или letrozole) кај жени со необјаснет инфертилитет. **[ново 2013]**
- 1.8.1.2 Информирајте ги жените со необјаснет инфертилитет дека clomifene citrate во облик на самостоен третман не ги зголемува шансите за бременост или за живо родено. **[ново 2013]**
- 1.8.1.3 Советувајте ги жените со необјаснет инфертилитет, кои имаат регуларни незаштитени сексуални односи, да се обидат да забременат во период од вкупно 2 години (тука може да се вброи и една година пред да започнат испитувањата за фертилитет) пред да се разгледа варијантата IVF. **[ново 2013]**
- 1.8.1.4 Понудете IVF третман (види препорака под 1.11.1.3–4) кај жени со необјаснет инфертилитет кои не зачнале во период од 2 години (тука може да се вброи и една година пред да започнат испитувањата за фертилитет) на редовни незаштитени сексуални односи. **[ново 2013]**

1.9 Интраутерина инсеминација

1.9.1 Интраутерина инсеминација

- 1.9.1.1 Земете ја во предвид интраутерината инсеминација како опција за третман во следниве групи, како алтернатива на вагинален сексуален однос:
- Луѓе кои не се способни или кои многу тешко може да имаат вагинален сексуален однос, поради клинички дијагностициран физички недостаток или психосексуален проблем, при што се користи сперма од партнерот или од донор.
 - Луѓе со состојби кои бараат специфични разработувања и разгледувања во однос на методите на концепција (на пример, по миење на сперма, каде што мажот е HIV позитивен).
 - Истополови парови. **[ново 2013]**
- 1.9.1.2 За луѓето од препораките под 1.9.1.1 кои не оствариле бременост по 6 циклуси на инсеминација, било од донор или од партнерот и покрај доказите за нормална овулација, проодност на тубите, нормален спермограм, понудете им

дополнителни 6 циклуси на нестимулирана интраутерина инсеминација пред да одлучите за IVF. **[ново 2013]**

1.9.1.3 Кај луѓето со необјаснет инфертилитет, лесна форма на ендометриоза или 'лесна форма на машки фактор на инфертилитет', кои имаат редовни незаштитени сексуални односи:

- Не препорачувајте рутински интраутерина инсеминација, било со или без оваријална стимулација (исклучок може да биде, на пример, кога луѓето имаат социјални, културолошки или религиозни замерки за IVF).
- Советувајте ги да се обидат да остварат концепција во период од вкупно 2 години (тука може да се вброи и една година пред да започнат испитувањата за фертилитет) пред да се одлучат за IVF. **[ново 2013]**

1.10 Предвидување на успехот од IVF

1.10.1 Староста на жената

1.10.1.1 Информирајте ги жените дека шансата за жив пород по IVF третман се намалува со староста (бројот на годините - види слика 2). **[2013]**

1.10.2 Број на претходни циклуси на третман

1.10.2.1 Информирајте ги пациентите дека вкупните шанси за жив пород по IVF третман се намалуваат како што расте бројот на неуспешни циклуси. **[ново 2013]**

1.10.3 Претходни бремености

1.10.3.1 Пациентите треба да се информираат дека IVF третманот е поефективен кај жени кои имале претходна бременост и/или имале жив пород. **[2004, дополнето 2013]**

1.10.4 Body mass index

1.10.4.1 Жените треба да се информираат дека BMI за жена идеално треба да биде во рамките меѓу 19–30 год. пред одпочнување на асистирани репродукција и дека женски BMI надвор од овие граници, веројатно, ќе го редуира успехот на асистирани репродукција. **[2004]**

1.10.5 Животен стил

1.10.5.1 Пациентите треба да се информираат дека консумацијата на повеќе од една единица алкохол на ден ја намалува ефикасноста на процедурите за асистирани репродукција, вклучително и IVF. **[2004, дополнето 2013]**

1.10.5.2 Пациентите треба да се информираат дека пушењето и на мајката и на таткото може да има несакан ефект врз стапката на успех кај процедурите на асистирани репродукција, вклучително и IVF третманот. **[2004, дополнето 2013]**

1.10.5.3 Пациентите треба да се информираат дека мајчината консумација на кофеин има несакан ефект врз стапката на успех кај процедурите на асистирана репродукција, вклучително и IVF третманот. **[2004, дополнето 2013]**

1.11 Вклучувачки критериуми за IVF

1.11.1 Критериуми за прием за IVF

1.11.1.1 Кога се разгледува IVF како опција за третман кај пациенти со инфертилитет, претходно дискутирајте со пациентите за ризиците и за бенефитот од IVF во согласност со актуелниот Кодекс Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). **[ново 2013]**

1.11.1.2 Информирајте ги пациентите дека, вообичаено, целосен циклус на IVF третман, со или без интрацитоплазматска инјекција на сперма (ICSI), треба да се состои од 1 епизода на оваријална стимулација и од трансфер на резултирачкиот свеж или смрзнат ембрион(-и). **[ново 2013]**

1.11.1.3 Кај жени на возраст под 40 години кои не забремениле по 2 години на редовен незаштитен сексуален однос или 12 циклуси на артефициелна инсеминација (при што 6 или повеќе се по пат на интраутерина инсеминација), понудете им 3 целосни циклуси на IVF, со или без ICSI. Доколку жената наполни 40 години во текот на актуелниот третман, комплетирајте го тековниот целосен циклус, но не и нудете понатамошни целосни циклуси. **[ново 2013]**

1.11.1.4 Кај жени на возраст помеѓу 40–42 години кои не забремениле по 2 години на редовен незаштитен сексуален однос или по 12 циклуси на артефициелна инсеминација (при што 6 или повеќе се по пат на интраутерина инсеминација), понудете им 1 целосен циклус на IVF, со или без ICSI, под услов да се исполнети следниве 3 критериуми:

- Никогаш претходно немале IVF третман.
- Нема докази за ниска оваријална резерва (види препорака под 1.3.3.2).
- Дискутирано е за дополнителните импликации од IVF и од бременост на тие години. **[ново 2013]**

1.11.1.5 Онаму, каде што иследувањата потврдуваат дека не постои шанса за забременување со експектативен третман и каде што IVF е единствениот ефективен третман, упатете ја жената директно кај специјализиран тим за IVF. **[ново 2013]**

1.11.1.6 Кај жени на возраст под 40 години и претходен целосен IVF циклус, било финансиран од ФЗО или со сопствени средства, треба да се вброи до вкупен број од 3 целосни циклуси кои треба да бидат понудени за финансирање од страна на ФЗО. **[ново 2013]**

1.11.1.7 При проценка на ефективноста и безбедноста на секој нареден IVF третман, треба да се земат во предвид и исходите на претходните IVF третмани. **[ново 2013]**

1.11.1.8 Здравствените работници треба да го дефинираат како откажан оној IVF циклус, каде што процедурата на собирање на јајце клетки не е спроведена. Сепак, откажаните циклуси како резултат на ниска оваријална резерва треба да се земат во предвид кога се одредува подобноста за понатамошни IVF третмани. **[ново 2013]**

1.12 Процедури кои се употребуваат во текот на IVF

1.12.1 Пред-третман кај IVF

1.12.1.1 Посветувајте ги жените дека пред-третманот (било со орални контрацептивни таблети или со прогестагени) како дел од IVF нема влијание врз шансите од добивање на жив пород. **[ново 2013]**

1.12.1.2 Искористете го пред-третманот за закажување на IVF третман кај жени кај кои не се спроведува долг протокол со надолна регулација. **[ново 2013]**

1.12.2 Надолна регулација и други режими за да се избегне предвремен наплив на лутеинизирачкиот хормон при IVF

1.12.2.1 Користете режими за избегнување на наплив на лутеинизирачкиот хормон кај гонадотропин стимулираните IVF циклуси. **[ново 2013]**

1.12.2.2 Употребете или надолна регулација со агонисти на гонадотропин ослободувачки хормон или со антагонисти на гонадотропин ослободувачки хормон како дел од гонадотропин стимулиран IVF циклус. **[ново 2013]**

1.12.2.3 Користете гонадотропин ослободувачки хормон агонисти само кај пациентки со низок ризик од оваријален хиперстимулациски синдром. **[ново 2013]**

1.12.2.4 Кога користите агонисти на гонадотропин ослободувачки хормон како дел од IVF третманот, користете го долгиот протокол со надолна регулација. **[ново 2013]**

1.12.3 Контролирана оваријална стимулација кај IVF

1.12.3.1 Користете оваријална стимулација како дел од IVF третманот. **[ново 2013]**

1.12.3.2 Употребете или уринарни или рекомбинантни гонадотропини за оваријална стимулација како дел од IVF третманот. **[ново 2013]**

1.12.3.3 Кога се користат гонадотропини за оваријална стимулација при IVF третман:

- Користете индивидуализирана почетна доза на фоликуло-стимулирачки хормон, врз основа на фактори кои предвидуваат успех, како:
 - Возраст.
 - BMI.
 - Присуство на полицистични овариуми.
 - Оваријални резерви.

- Не употребувајте дози на фоликуло-стимулирачки хормон повеќе од 450 IU/ден. **[ново 2013]**

1.12.3.4 Понудете ѝ на пациентката ултразвучен мониторинг (со или без одредување на нивото на естрадиол) за ефикасност и безбедност во текот на оваријалната стимулација. **[ново 2013]**

1.12.3.5 Информирајте ја пациентката дека IVF циклусите, стимулирани со кломифенцитрат и гонадотропини, имат поголема стапка на бременост по циклус во однос на 'природен циклус' на IVF. **[2013]**

1.12.3.6 Не ѝ нудете на пациентката третман со 'природен циклус' на IVF. **[2013]**

1.12.3.7 Не го користете хормонот за раст или дехидроепиандростерон (DHEA) како адјувантен третман при IVF протоколите. **[ново 2013]**

1.12.4 Активирање на овулацијата кај IVF

1.12.4.1 Понудете ѝ на пациентката хуман хормонски гонадотропин (уринарен или рекомбинантен) за активирање на овулацијата при IVF третман. **[ново 2013]**

1.12.4.2 Понудете ултразвучен мониторинг на оваријалниот одговор како интегрален дел од IVF циклусот на третман. **[2013]**

1.12.4.3 Клиниките кои спроведуваат оваријална стимулација со гонадотропини треба да имаат подготвени протоколи за превенција, дијагноза и третман на оваријален хиперстимулациски синдром. **[2004]**

1.12.5 Извлекување на ооцити и сперма при IVF

1.12.5.1 На пациентката кај која се спроведува трансвагинално извлекување на ооцити треба да ѝ се понуди седација, бидејќи тоа е безбеден и прифатлив метод за обезбедување на аналгезија. **[2004]**

1.12.5.2 Потребно е да се следи безбедната пракса на администрирање на седативни дроги, објавена од страна на Академијата на медицински кралски колеџи. **[2004]**

1.12.5.3 На пациентката која развила најмалку 3 фоликули пред извлекувањето на ооцити, не треба да ѝ се понуди испирање на фоликулите, бидејќи оваа постапка не го зголемува бројот на извлечени ооцити или на стапката на бременост и го зголемува времетраењето на извлекување на ооцити и придружната болка. **[2004]**

1.12.5.4 Хируршко извлекување на сперма пред ICSI може да се спроведе со користење на различни техники, во зависност од патологијата и желбите на мажот. За сите случаи, потребно е да бидат достапни установи за криопрезервација на сперматозоиди. **[2004]**

1.12.5.5 Асистираното изведување не се препорачува, бидејќи не се покажало дека ја подобрува стапката на забременување. [2004]

1.12.6 Ембриотрансфер стратегии кај IVF

1.12.6.1 На жените кај кои се спроведува IVF третман треба да им се понуди ултразвучно воден ембриотрансфер, бидејќи тоа ги зголемува стапките на забременување. [2004]

1.12.6.2 Сместувањето на ембриони во утерусната шуплина при дебелина на ендометриум помала од 5 mm малку е веројатно дека ќе резултира со бременост, па поради тоа не се препорачува. [2004]

1.12.6.3 Пациентките треба да се информираат дека лежењето во постела подолго од 20 минути по ембриотрансферот не го подобрува исходот од IVF третманот. [2004]

1.12.6.4 Евалуирајте го квалитетот на ембрионите и во фазата на браздење и во фазата на бластоциста, во согласност со шемите, објавени од Асоцијацијата на клинички ембриолози (ACE) и Националната организација за надворешна проценка на квалитетот на Обединетото Кралство (UK NEQAS) за Репродуктивната наука за градуирање на ембрионите и бластоцистите (види [слика 3](#)). [ново 2013]

1.12.6.5 Кога се размислува за бројот на свежи или смрзнати ембриони за трансфер при IVF третманот:

- За жени под 37 години:
 - При првиот целосен IVF циклус користете единечен ембрио трансфер.
 - При вториот целосен IVF циклус користете единечен ембриотрансфер, доколку се достапни 1 или повеќе ембриони со врвен квалитет. Размислете за користење на 2 ембриони ако не се достапни ембриони со врвен квалитет.
 - При третиот целосен IVF циклус трансферирајте не повеќе од 2 ембриони.
- За женина возраст од 37-39 години:
 - При првиот и вториот целосен IVF циклус користете единечен ембриотрансфер доколку се достапни 1 или повеќе ембриони со врвен квалитет. Размислете за користење на 2 ембриони ако не се достапни ембриони со врвен квалитет.
 - При третиот целосен IVF циклус трансферирајте не повеќе од 2 ембриони.
- За жени на возраст од 40-42 години размислете за двоен ембриотрансфер. [ново 2013]

1.12.6.6 За жени кај кои се спроведува IVF третман со донирана јајце клетка, да се користи стратегија за ембриотрансфер која се базира според возраста на донорот. [ново 2013]

1.12.6.7 Не треба да се трансферираат повеќе од 2 ембриони при кој било IVF циклус на третман. [2013]

1.12.6.8 Ако е достапна бластоциста со врвен квалитет, употребете единечен ембриотрансфер. [ново 2013]

1.12.6.9 Кога се размислува за двоен ембриотрансфер, советувајте го парот за ризиците од мултипла бременост, асоцирани со ваквата стратегија. [ново 2013]

1.12.6.10 По ембриотрансферот, понудете криопрезервација за зачувување на преостанатите ембриони со добар квалитет. [ново 2013]

1.12.6.11 Советувајте ги пациентките кои имаат регуларни овулаторни циклуси, дека веројатноста за жив пород по замена на смрзнати-одмрзнати ембриони е слична и за ембрионите, заменети за време на природен циклус и за хормон поттикнати циклуси. [2013]

1.12.7 Поддржување на лутеалната фаза по IVF

1.12.7.1 Понудете ѝ на пациентката прогестерон за поддршка на лутеалната фаза по IVF третманот. [ново 2013]

1.12.7.2 Не им нудете на пациентките рутински хуман хорионски гонадотропин за поддршка на лутеалната фаза по IVF третманот, поради зголемената веројатност од оваријален хиперстимулациски синдром. [2013]

1.12.7.3 Информирајте ги пациентките кај кои се спроведува IVF третман дека доказите не го поддржуваат продолжувањето на каква било форма на третман за поддршка на лутеалната фаза по 8-та гестациска недела. [ново 2013]

1.12.8 Гаметен интрафалопиев трансфер и зиготен интрафалопиев трансфер

1.12.8.1 Инсуфициентни се доказите за препорачување на гаметниот или зиготен интрафалопиев ембриотрансфер во однос на IVF кај парови со необјаснети проблеми со фертилитетот или со машки фактор на инфертилитет. [2004]

1.13 Интрацитоплазматска спермална инјекција

1.13.1 Индикации за интрацитоплазматска спермална инјекција

1.13.1.1 Прифатени индикации за третман по пат на ICSI се следниве:

- Сериозен дефицит на квалитетот на спермата.
- Опструктивна азооспермија.
- Неопструктивна азооспермија.

Во дополние, третманот со ICSI треба да е резервиран за парови кај кои претходниот IVF третман резултирал со неуспех или со многу лоша фертилизација. [2004]

1.13.2 Генетско советување

- 1.13.2.1 Пред да се земе во предвид третманот по пат на ICSI, парот треба да помине одредени иследувања, со цел да се утврди дијагнозата и за да се овозможи информирана дискусија во врска со импликациите од третманот. **[2004, изменето 2013]**
- 1.13.2.2 Пред отпочнување со третманот со ICSI посебно внимание треба да се обрне на одредени релевантни генетски прашања. **[2004]**
- 1.13.2.3 Онаму, каде е познато или се сомнева на постоење на специфичен генетски дефект, асоциран со машкиот инфертилитет, на паровите треба да им се понуди соодветно генетско советување и тестирање. **[2004]**
- 1.13.2.4 Онаму, каде што индикацијата за ICSI претставува тежок дефицит на квалитетот на спермата или неопструктивна азооспермија, потребно е да се утврди машкиот кариотип. **[2004]**
- 1.13.2.5 На мажите кај кои се спроведува кариотипизација, потребно е да им се понуди генетско советување во однос на генетските абнормалности кои може да се детектираат. **[2004]**
- 1.13.2.6 Тестирањето за микроделеции на Y хромозомот не треба да се смета за рутинско иследување пред спроведување на ICSI. Сепак, веројатно е дека сигнификантен дел од машкиот инфертилитет резултира од абнормалности на гените на Y хромозомот, инволвирани во регулацијата на сперматогенезата и паровите треба да се информираат за ова. **[2004]**

1.13.3 Интрацитоплазматската спермална инјекција, наспроти IVF

- 1.13.3.1 Паровите треба да се информираат дека ICSI ја подобрува стапката на фертилизација, споредено само со IVF, но кога еднаш ќе се постигне фертилизација, стапката на бременост не е подобра во споредба со онаа кај IVF. **[2004]**

1.14 Донор инсеминација

1.14.1 Индикации за донор инсеминација

- 1.14.1.1 Употребата на донор инсеминација се смета за ефективна во менаџирањето на проблемите со фертилитети, асоцирани со следниве состојби:
- Опструктивна азооспермија.
 - Неопструктивна азооспермија.
 - Сериозен дефицит во квалитетот на спермата кај парови кои не сакаат изведување на ICSI. **[2004, изменето 2013]**
- 1.14.1.2 Инсеминација со донор треба да се земе во предвид при состојби кај кои:
- Постои висок ризик од пренесување на генетско нарушување на потомството.

- Постои висок ризик од пренесување на инфективни болести на плодот или на мајката од страна на мажот.
- Сериозна резус изоимунизација. [2004, изменето 2013]

1.14.2 Информирање и советување

1.14.2.1 На паровите теба да им се дадат информации во врска со релативните предности на ICSI и инсеминацијата со донор во таков контекст кој ќе овозможи подеднаква достапност до две опции на третман. [2004]

1.14.2.2 Паровите кои размислуваат за инсеминација од донор, треба да се советуваат од страна на некој независен и неинволвиран во третманот и надвор од институцијата каде таа се спроведува, во врска со сите физички и психолошки импликации од ваквиот третман и тоа, како за самите родители, така и за евентуалното дете. [2004]

1.14.3 Скрининг на донорите на сперма

1.14.3.1 Единиците кои спроведуваат регрутирање на донатори на сперма и криопрезервација на донираните сперматозоиди за цели на третман, потребно е да ги следат 'Упатствата за медицински и лабораториски скрининг на донорите на сперма, јајце клетки и ембриони за Обединетото Кралство' (2008)^[9] каде е опишана селекцијата и скринингот на донорите. [2004, изменето 2013]

1.14.3.2 Сите потенцијални донори на сперма треба да бидат советувани од некој кој е независен и неинволвиран во третманот и е надвор од единицата за овој третман, во врска со импликациите за нив самите и за нивните генетски деца, вклучително и врз потенцијалното дете кое би резултирало од донираната сперма. [2004]

1.14.4 Проценки на жените

1.14.4.1 Пред отпочнување на третманот со донор инсеминација (за причините наброени во препораките 1.14.1.1 и 1.14.1.2), важно е да се потврди дека жената има овулации. На жените кај кои постои анамнеза за тубарно оштетување треба да им се спроведе проценка на тубарната функција пред отпочнување на третманот. [2004, изменето 2013]

1.14.4.2 На жените без ризик фактори во нивната анамнеза треба да им се понуди проценка на тубите по 3 неуспешни циклуси на третман по пат на донор инсеминација (за причините наброени во препораките 1.14.1.1 и 1.14.1.2). [2004, изменето 2013]

1.14.5 Интраутерина инсеминација, наспроти интрацервикална инсеминација

1.14.5.1 На паровите кои користат сперма од донор, треба да им се понуди интраутерина инсеминација, наспроти интрацервикална инсеминација, бидејќи ја подобрува стапката на забременување. [2004]

1.14.6 Нестимулирана, наспроти стимулирана инсеминација со донор

1.14.6.1 На пациентките кои овулираат регуларно, треба да им се понуди минимум од 6 циклуси на инсеминација со донор (за причините наброени во [препораките 1.14.1.1 и 1.14.1.2](#)) без оваријална стимулација за да се редуцира ризикот од повеќеплодова бременост и последиците од тоа. [2004, изменето 2013]

1.15 Донација на ооцити

1.15.1 Индикации за ооцитна донација

1.15.1.1 Употребата на донирани ооцити се смета за ефективна во третманот на проблемите со фертилитетот, асоцирани со следниве состојби:

- Предвремено оваријално затајување.
- Гонадална дизгенезија, вклучително и Turner syndrome.
- Билатерална оофоректомија.
- Оваријално затајување по хемотерапија или радиотерапија.
- Некои случаи на неуспех при IVF третман.

Ооцитната донација би требало да се земе во предвид при третман во одредени случаи каде што постои висок ризик од трансмисија на генетско нарушување на потомството. [2004]

1.15.2 Скрининг на донори на ооцити

1.15.2.1 Пред да се спроведе донацијата, донорите на ооцити треба да се скринираат, како за инфективни, така и за генетски заболувања во согласност со 'Упатствата за медицински и лабораториски скрининг на донорите на сперма, јајце клетки и ембриони за Обединетото Кралство' (2008)^[9] . [2004, изменето 2013]

1.15.3 Донација на ооцити и “делење на јајце клетки“

1.15.3.1 На донорите на јајце клетки треба да им се даде информација во однос на потенцијалните ризици од оваријалната стимулација и собирањето на ооцитите. [2004]

1.15.3.2 И реципиентите и донорите на ооцити треба да бидат советувани од некој кој е независен и неинволвиран во третманот и е надвор од единицата за овој третман, во врска со импликациите за нив самите и за нивните генетски деца, вклучително и врз потенцијалното дете кое би резултирало од донираната сперма. [2004]

1.15.3.3 Сите луѓе кои ја разгледуваат варијантата за вклучување во шемата на “делење јајце клетки“ треба да бидат советувани во врска со специфичните импликации од тоа. [2004]

1.16 Пациенти со карцином кои сакаат да ја зачуваат фертилноста

1.16.1 Криопрезервација на сперма, ооцити и ембриони

1.16.1.1 Кога се разгледува и се употребува криопрезервацијата за пациенти пред да се отпочне со хемотерапија или радиотерапија која, најверојатно, ќе ја афектира фертилноста, потребно е да се следат препораките дадени во 'Ефектите на третманот за карцином врз репродуктивната функција' (2007)^[10]. **[2013]**

1.16.1.2 При поставување дијагноза, потребна е дискусија помеѓу лицето со дијагностициран карцином и тимот за третман на карциномот, околу влијанието на карциномот и неговото третирање врз фертилноста. **[ново 2013]**

1.16.1.3 Кога ќе се решите да им понудите презервација на фертилноста на пациентите со карцином, земете ги во предвид следниве фактори:

- Дијагнозата.
- Планот за третман.
- Очекуваниот исход од третманот за фертилитет.
- Прогнозата од третманот за карцином.
- Вијабилноста на складираниот/по одмрзнување материјал. **[ново 2013]**

1.16.1.4 За презервација на фертилноста, поврзана со карцином, не треба да се применуваат критериумите за подобност, како во случај на конвенционалниот третман за инфертилитет. **[ново 2013]**

1.16.1.5 Не треба да се користи најдолниот возрасен лимит за криопрезервација кај пациенти со дијагностициран карцином. **[ново 2013]**

1.16.1.6 Информирајте ги пациентите со дијагностициран карцином дека критериумите за подобност кои се применуваат при конвенционалниот третман на инфертилитет не се применуваат во случаите на криопрезервација заради обезбедување на фертилитет обезбедени од страна на NHS. Сепак, овие критериуми ќе бидат применети кога ќе дојде моментот за употребување на складираниот материјал за асистирани концепција во околности условени од страна на NHS. **[ново 2013]**

1.16.1.7 При користење на криопрезервација, со цел зачувување на фертилноста кај пациенти со дијагноза за карцином, употребете сперма, ембриони или ооцити. **[ново 2013]**

1.16.1.8 Понудете криопрезервација на сперма кај мажи и адолесценти кои се подготвуваат за медицински третман поради карцином кој најверојатно ќе ги направи фертилни. **[ново 2013]**

1.16.1.9 Користете замрзнување во течен азот како најсоодветна техника за криопрезервација на сперма. **[ново 2013]**

- 1.16.1.10 Понудете криопрезервација на ооцити или ембриони кај жени во репродуктивен период (вклучително и адолесцентки) кои се подготвуваат за медицински третман за карцином кој најверојатно ќе ги направи инфертилни, доколку:
- Се доволно здрави да издржат оваријална стимулација и колектирање на јајце летки.
 - Ова не ја влошува нивната состојба.
 - Има доволно време пред отпочнување со третманот за карцином. **[ново 2013]**
- 1.16.1.11 При криопрезервација на ооцити и на ембриони, користете витрификација наместо контролирано постепено замрзнување, доколку потребната опрема и експертиза е достапна. **[ново 2013]**
- 1.16.1.12 Складирајте го криопрезервираниот материјал за иницијален период од 10 години. **[ново 2013]**
- 1.16.1.13 Понудете континуирано складирање на криопрезервирана сперма, над 10 години, на мажи кои остануваат со ризик од сигнификантен инфертилитет. **[ново 2013]**

1.17 Долгорочна безбедност од асистирани репродуктивни технологии за жени со инфертилитет и нивните деца

1.17.1 Долгорочни здравствени исходи од индукција на овулација и оваријална стимулација

- 1.17.1.1 Обезбедете им на пациентите кои избираат индукција на овулација и оваријална стимулација најнови информации во врска со долгорочните здравствени исходи од овој вид на третман. **[ново 2013]**.
- 1.17.1.2 Информирајте ги жените на кои им е понудена индукција на овулација или варијална стимулација дека:
- Не е утврдена директна асоцираност помеѓу овој третман и инвазивен карцином.
 - Не е утврдена асоцираност, краткорочна до среднорочна, помеѓу овие третмани и несакани исходи (вклучително и карцином) кај децата родени по индукција на овулација.
 - Сè уште се очекуваат информации за долгорочните здравствени исходи кај жените и кај децата. **[ново 2013]**
- 1.17.1.3 Ограничете ја употребата на препаратите за индукција или варијална стимулација на најниските ефективни дози и должина на употреба. **[ново 2013]**

1.17.2 Долгорочни здравствени исходи и безбедноста од IVF

- 1.17.2.1 Обезбедете им на пациентките кај кои се спроведува IVF третман, со или без ICSI, најнови информации во врска со долгорочните здравствени исходи

(вклучително и за консеквенците од повеќеплодова бременост) од овие третмани. **[ново 2013]**

1.17.2.2 Информирајте ги жените дека, иако апсолутните ризици од долгорочни несакани исходи од IVF третманот, со или без ICSI, се ниски, сепак извесен зголемен ризик од појава на borderline тумори на овариум не може да се исклучи. **[ново 2013]**

1.17.2.3 Информирајте ги пациентите кај кои се спроведува IVF третман дека апсолутниот ризик од долгорочни несакани исходи кај децата, родени како резултат на IVF е низок. **[ново 2013]**

1.17.2.4 Ограничете ја потребата на лекарства за контролирана оваријална стимулација при IVF третманот на најниски ефективни дози и време на употреба. **[ново 2013]**

-
- [1] Видете ги препораките 1.10.5.3 во врска со внесот на кофеин и IVF третманот.
- [2] Забележете дека референтните вредности се валидни за спермограм според оние, дадени од страна на СЗО.
- [3] Фоликулите од ≤ 5 mm, мерени со трансвагинален ултразвук на 3-от ден од менструален циклус: слаб одговор ако има < 4 ооцити.
- [4] Фоликули од 2–10 mm, мерени со трансвагинален ултразвук на 3-от ден од менструален циклус: добар одговор доколку > 15 ооцити или > 20 ооцити.
- [5] Beckman Coulter есеј: слаб одговор, дефиниран како < 4 ооцити или откажување.
- [6] Beckman Coulter или DSL есеи: го дефинираат јакиот одговор како > 15 ооцити до > 21 ооцити.
- [7] Долг протокол на надолна регулација: слаб одговор, дефиниран како < 4 ооцити или откажување; силен одговор, дефиниран како > 20 ооцити.
- [8] Во моментот на објавување (февруари 2013 год.), метформинот не ги поседувал маркетинг авторизациите за ОК, за оваа индикација. Оној, кој ги препишува лекарствата, треба да ги следи релевантните професионални упатства, преземајќи целосна одговорност за таа одлука. Пациентот треба да даде информирана согласност, која треба да биде документирана. Види во Добра пракса во препишување на лекарства-упатства за доктори, објавено од Советот на доктори по општа медицина, за дополнителни информации.
- [9] Овие препораки се ажурирани за да ги рефлектираат новите упатства, издадени од страна на здружената работа на Association of Biomedical Andrologists (ABA), Association of Clinical Embryologists (ACE), British Andrology Society (BAS), British Fertility Society (BFS) and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).
- [10] Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007). Ефектот на третманот на карцином врз репродуктивните функции: упатство за менаџмент. Рапорт на работната група. London: RCP.

2. Препораки за истражување

Групата за развој на упатствата ги има направено следниве препораки за истражување, врз основа на разгледување на докази, со цел подобрување на NICE упатствата и грижата за пациентите за во иднина. Целосниот сет на истражувачки препораки на Групата за развој на упатства детално е опишан во целосното упатство.

2.1 *Експектативен третман пред IVF*

Кој е оптималниот период на експектативен третман за жени од различни возрасни групи пред да се разгледа спроведување на инвазивен третман како IVF?

Зошто е ова важно

Онаму каде што нема позната причина за инфертилитет, експектативниот третман ги зголемува кумулативните шанси за успешна концепција. Сепак, шансите за жив пород, било по пат на природна концепција или со асистирани репродуктивни техники, се намалуваат со староста поради намалување на оваријалните резерви на жената. Во моментот упатството препорачува пократок период на експектативен третман за жени кои се 36-годишни или постари. Ова е многу груба гранична вредност. Доколку постоеја подобри докази, би било можно моделирање на периодот на експектативен третман според возраста на жената, вклучително и подолг период на експектативен третман за помлади жени.

2.2 *Селектирање на ембриони за единечен ембрио трансфер*

Потребно е понатамошно иследување за да се подобри селектирањето на ембриони за спроведување на единечен ембриотрансфер.

Зошто е ова важно

Во сегашната пракса со IVF, вообичаено е да се трансферираат повеќе од 1 ембрион, со цел да се максимализираат шансите за бременост. Како што е детално објаснето во упатството, оваа практика има одредени ризици, како повеќеплодова бременост. Изборот на ембрионите се изведува врз основа на проценката на развојниот стадиум и морфолошките критериуми за степенување. Овие карактеристики се индикативни за имплантациониот потенцијал, иако предиктивната прецизност е релативно слаба. Сепак, доколку предикцијата на имплантациониот потенцијал може да се подобри, тоа ќе го олесни селектирањето на ембриони за единечен ембриотрансфер, наспроти двоен ембриотрансфер.

2.3 *Адјувантни поддржувачки третмани на лутеалната фаза при IVF*

Потребни се дополнителни истражувања за да се процени ефективноста на адјувантните третмани за поддршка на лутеалната фаза, како што се ниско-дозажен аспирин, хепарин, преднизолон, имуноглобулини и/или масни емулзии.

Зошто е ова важно

Овие интервенции започнале да се користат во клиничката пракса во отсуство на какви било RCT докази за постоење на бенефит и дури онаму каде што има RCT докази дека нема никаков бенефит. Нивната употреба има потенцијална опасност за жените кои се третираат. Во случаи каде на жените им се сугерира да продолжат со користење на овие препарати сè до крајот на првиот триместар, постои дополнителен потенцијал за тератоген ефект. Имуноглобулините се многу скапи. Важно е формално да се етаблира јасно постоењето или не на клиничка ефективност на овие лекарства, за да може да се донесе јасна одлука дали да се препорача или не нивната употреба.

2.4 Долгорочна безбедност на оваријалната стимулација и индукција на овулација за жените

Дали постои поврзаност помеѓу индукцијата на овулација или оваријалната стимулација и долгорочни несакани ефекти (над 20 години) кај жените во ОК?

Зошто е ова важно

Потребно е жените да бидат уверени дека е безбедно за да се спроведе индукција на овулацијата и оваријална стимулација и дека овие интервенции нема да доведат до долгорочни здравствени проблеми, посебно оваријални карциноми. Двата третмани се чести во третманот на инфертилни жени. Оваријалната стимулација кај IVF е особено важна, бидејќи IVF го претставува крајниот третман кај повеќето причини за инфертилитет. За време на ажурирањето на овие упатства имаше коментар од страна на ГРУ во врска со недостатокот на долгорочни истражувања, поврзани со оваа тема и покрај фактот што овие третмани се воспоставени и се спроведуваат последниве 30 години. Најдолгиот период на следење во разгледаните студии изнесувал 20 години и поголемите студии имале пократок период на следење.

2.5 Долгорочни ефекти од IVF со или без интрацитоплазматска спермална инјекција врз децата

Кои се долгорочните (над 20 години) ефекти од IVF, со или без ICSI, кај децата во ОК?

Зошто е ова важно

Ова прашање е важно за да се информираат пациентите, лекарите и целото општество во врска со потенцијалната долгорочна безбедност од асистираниот репродукција. И IVF и ICSI инволвираат манипулација со јајце клетки и сперматозоиди во лабораториски услови, со влијание врз развојот на последователниот ембрион. Сепак, иако првиот успешен жив пород по IVF се случил пред повеќе од 30 години, има малку долгорочни студии на оваа тема. Во спроведената ревизија на ова упатство, најголемата должина на следење во разгледаните студии била 20 години и поголемите студии имале пократок период на следење.

3. Други информации

3.1 Опсегот и начинот на развој на ова упатство

NICE упатствата се развиваат во согласност со опсегот кој дефинира што ќе биде, а што нема да биде опфатено со упатството.

Како е развиено ова упатство

NICE го овласти Националниот колаборативен центар за женско и детско здравје да го развие ова упатство. Центарот основа Група за развој на упатства (види дел 4), која имаше за цел да ги ревидира докзите и да развие препораки.

Методите и процесите за развој на NICE клиничките упатства се опишани во Прирачникот за упатства.

3.2 Поврзани NICE упатства

Дополнителни информации се достапни на веб страницата на NICE.

Објавени

Општо

- Искуствата на пациенти со услугите на NHS за возрасни. NICE клиничко упатство 138 (2012).
- Придржување кон лекарства. NICE клиничко упатство 76 (2011).

Специфични-состојби

- Ектопична бременост и спонтан абортус. NICE клиничко упатство 154 (2012).
- Повеќеплодова бременост. NICE клиничко упатство 129 (2011).
- Менаџирање на тежината пред, за време и по бременоста. NICE упатство за јавно здравство 27 (2010).
- Дијабетес во бременост. NICE клиничко упатство 63 (2008).
- Антенатална грижа. NICE клиничко упатство 62 (2008).
- Интрапартална грижа. NICE клиничко упатство 55 (2007).
- Антенатално и постнатално ментално здравје. NICE клиничко упатство 45 (2007).
- Постнатална грижа. NICE клиничко упатство 37 (2006).

4. Групата за развој на Упатството, Националниот колаборативен центар и NICE проектниот тим

4.1 Група за развој на Упатството

(11 членови. Податоци за членовите може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg156).
Надворешни советници (4 члена).

4.2 Национален колаборативен центар за женско и детско здравје

(11 членови. Податоци за членовите може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg156).

4.3 NICE проектен тим

(7 членови. Податоци за членовите може да се најдат на guidance.nice.org.uk/cg156).

Слики и табели кои ги поддржуваат препораките за шансите за концепција и квалитет на ембрионот

Табела 1. Кумулативна веројатност за зачнување на клиничка бременост според бројот на менструални циклуси

Кумулативната веројатност од зачнување на клиничка бременост според бројот на менструални циклуси во кои е правен обид да се зачне во различни возрастни групи (под претпоставка дека вагиналниот однос се случил двапати неделно). (Репродуцирано со дозвола на: Dunson DB, Baird DD, Colombo B [2004]. Зголемена инфетилност со возраст кај мажи и жени. *Obstetrics and Gynecology* 103: 51–6).

Возрасна категорија	Бремена по 1 година (12)	Бремена по 2 години (24)
19–26	92	98
27–29	87	95
30–34	86	94
35–39	82	90

Табела 2. Кумулативна веројатност од зачнување на клиничка бременост според бројот на циклуси на инсеминација

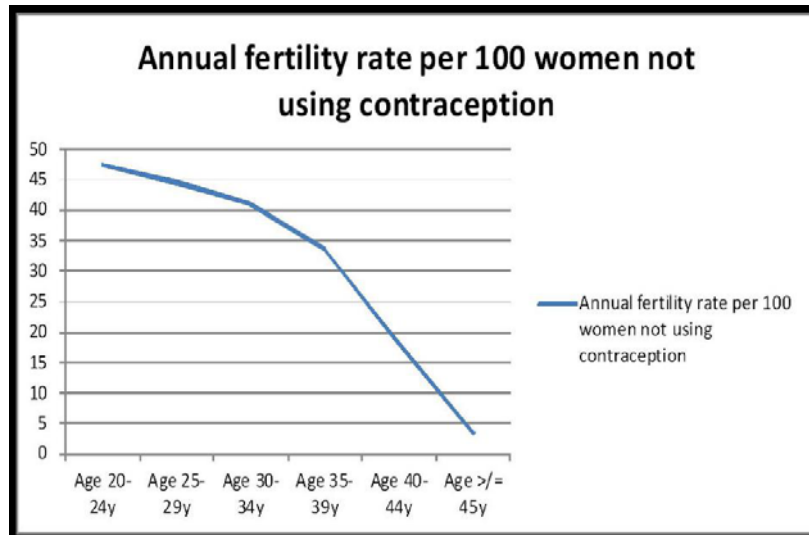
Кумулативната веројатност од зачнување на клиничка бременост според бројот на циклуси на инсеминација во различни возрастни категории и според методот и спермалниот статус каде асистираниот технологија е употребена (види го целото упатство за целосни референци).

Woman's age (years)	ICI using thawed semen (Schwartz et al. 1982)		Woman's age (years)	ICI using fresh semen (van Noord-Zaadstra, 1991)		Woman's age (years)	IUI using thawed semen (HFEA data and personal communication)	
	6 cycles	12 cycles		6 cycles	12 cycles		6 cycles	12 cycles
<30	50%	70%	<31	58%	76%	-	-	-
30–34	43%	62%	31–35	50%	71%	<35	63%	86%
>34	33%	54%	>35	39%	55%	35–39	50%	75%

Key: ICI = intracervical insemination; IUI = intrauterine insemination

Слика 1. Ефектот на матерналните години врз просечната стапка на бременост

Пресметано врз основа на студии во 10 различни популации кои не користеле контрацепција (Heffner 2004^[11], базирано на 2 ревијални студии од Menken et al. 1986 и Anderson et al. 2000).



Слика 2. IVF успехот во смисол на живородени на 100 ембрио трансфери

Вертикалната оска ги покажува ембрио трансферите; хоризонталната оска ги покажува годините на жената (базирано на сите 52,996 ембрио трансфери со користење на сопствените јајце клетки на жените, спроведени во ОК помеѓу 1 октомври 2007 год. и 30 јуни 2009 год.) [HFEA, лични комуникации] (забелешка: малиот број на жени на возраст под 24 години во HFEA датабазата).

Live birth rates per transfer by age (HFEA post-October 2007 data)



Слика 3. UK NEQAS embryo morphology scheme



Embryo Morphology Scheme

Cleavage stage embryo grading system

Blastomere Number		
Blastomere Size	4 =	Regular, even division
	3 =	<20% difference (blastomere diameter)
	2 =	20-50% difference
	1 =	>50% difference <i>Hardarson et al 2001</i>
Fragmentation	4 =	10% fragmentation by volume
	3 =	10-20%
	2 =	20-50%
	1 =	>50% <i>van Royen et al 2003</i>

Blastocyst grading system

Expansion Status	6 =	Hatched blastocyst, the blastocyst has evacuated the ZP.
	5 =	Hatching blastocyst; trophoctoderm has started to herniate through the ZP.
	4 =	Expanded blastocyst: blastocoele volume now larger than that of the early embryo, ZP very thin.
	3 =	Full blastocyst; blastocoele completely fills the embryo.
	2 =	Blastocyst; blastocoele more than half the volume of the embryo, some expansion in overall size, ZP beginning to thin.
	1 =	Early blastocyst; blastocoele less than half the volume of the embryo, little or no expansion in overall size, <i>zona pellucida</i> (ZP) still thick.
ICM Grading	5 =	ICM prominent, easily discernible and consisting of many cells, cells compacted and tightly adhered together.
	4 =	Cells less compacted so larger in size, cells loosely adhered together, some individual cells may be visible.
	3 =	Very few cells visible, either compacted or loose, may be difficult to completely distinguish from trophoctoderm.
	2 =	Cells of the ICM appear degenerate or necrotic.
	1 =	No ICM cells discernible in any focal plane.
Trophoctoderm	3 =	Many small identical cells forming a continuous trophoctoderm layer.
	2 =	Fewer larger cells; may not form a completely continuous layer.
	1 =	Sparse cells; may be very large, very flat or appear degenerate.

(Modified for UK NEQAS Embryo Morphology Scheme 2010 from Cutting et al, *Elective Single Embryo Transfer: Guidelines for Practice*. *British Fertility Society and Association of clinical Embryologists*. *Human Fertility*, September 2008; 11(3): 131-146)

[11] Adapted from Heffner LJ (2004). Advanced maternal age – how old is too old? *New England Journal of Medicine* 351: 1927-9.

Во врска со ова упатство

NICE клиничките упатства се препораки за третман и грижа за луѓето со специфични заболувања и состојби во NHS во Англија и во Велс.

NICE упатствата се равиваат во согласност со опсегот кој дефинира што ќе биде, а што нема да биде опфатено со упатството.

Ова упатство е развиено од страна на National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, чија баз с наоѓа во склоп на Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Колаборативниот центар соработуваше со Групата за развој на упатства, која опфаќа здравствени работници (вклучително и консултанти, лекари од општа пракса, медицински сестри), пациенти, технички персонал, кои ги ревидираа доказите и дадоа првични препораки. Препораките беа финализирани по јавна дебата.

Методите и процесите на развој на NICE клиничките упатства се опишани во Прирачникот за упатства.

Информации за надградба

Ова упатство го надградува и го заменува NICE клиничкото упатство 11 (објавено во февруари 2004 год.).

Препораките се означени како **[2004]**, **[2004, изменето 2013]**, **[2013]** или **[ново 2013]**: **[2004]** укажува дека доказите не биле надградени и ажурирани од 2004 год.

[2004, изменето 2013] укажува дека доказите не се надградени и ревидирани од 2004 год., но додаден е мал амандман кон упатството.

[2013] укажува дека доказите се ревидирани, но не се направени измени во препораките.

[ново 2013] укажува дека доказите се ревидирани и дека препораките се надградени и додадени.

Јачина на препораките

Некои препораки може да се дадат со поголема сигурност во однос на други. Групата за развој на упатства ги дава препораките врз основа на балансот помеѓу користа и штетноста на дадената интервенција, земајќи го во предвид квалитетот на доказите. За некои интервенции, Групата за развој на упатства е уверена дека, според информацијата која е дадена на увид, повеќето пациенти би ја избрале дадената интервенција. Текстот употребен во препораките дадени во упатството ја означува сигурноста со која се дадени препораките (јачината на препораките).

За сите препораки, NICE очекува да се развие дискусија со пациентите во врска со ризиците и користа од дадена интервенција и нивните вредности и параметри. Овие

дискусии имаат за цел да им помогнат на пациентите да донесат правилна информирана согласност. (види во [Грижа насочена кон пациентите](#)).

Интервенции кои мора (не мора) да се применат

Се користи 'мора' или 'не мора' само доколку постои правна обврска за аплицирање на препораката. Повремено се користи 'мора' (или 'не мора') доколку последиците од неприменувањето на препораките може да бидат сериозни или потенцијално животозагрозувачки.

Интервенции кои би требало (или не би требало) да се применат - 'јаки' препораки

Се користи зборот 'понуда' (и слични зборови како 'се однесуваат' или 'советува') кога сме сигурни дека, за повеќето од пациентите, интервенцијата ќе биде повеќе корисна отколку штетна и ќе биде рентабилна. Користиме и слични форми на зборови (на пример, 'не нудете...') кога сме убедени дека интервенцијата нема да биде од корист за пациентите.

Интервенции кои би можеле да се применат

Користиме зборови како 'разгледајте' кога сме убедени дека интервенцијата повеќе е корисна отколку штетна за пациентот и е рентабилна, но и други опции може да бидат слично корисни. Изборот на интервенцијата и изборот дали или не воопшто да има интервенција, веројатно ќе зависи од одлуките на пациентот отколку од силата на препораките, поради што здравствениот работник треба да помине подолго време во разговор и разгледување на варијантите за третман со самиот пациент.

Други верзии на ова упатство

Целосното упатство, 'Фертилитет: проценка и третман за пациенти со проблеми со фертилноста', содржи детали за методите и докази, употребени за развој на упатството. Објавено е од страна на Националниот колаборативен центар за женско и детско здравје.

Препораките од ова упатство се инкорпорирани во [NICE Pathway](#).

Обезбедена е [информација за јавноста](#) во врска со ова упатство.

Имплементација

Исто така се достапни [Алатки и ресурси за имплементација](#) кои ќе ви помогнат да ги примените упатствата во пракса.

Вашата одговорност

Ова упатство претставува мислење на NICE, до кое е дојдено по внимателно разгледување на достапните докази. Од здравствените работници се очекува да ги земат целосно во предвид при донесување на нивната клиничка одлука. Сепак,

упатството не ја ограничува индивидуалната одговорност на здравствениот работник во донесување на одлуки, соодветни на дадените околности за секој пациент индивидуално, во консултација со пациентот и/или со старателот, секако со соодветно информирање добиено од препораките дадени за карактеристиките на секој лек.

Имплементацијата на упатствата претставува одговорност на комисиите и/или давателите на услуги на локално ниво (ниво на институција). Токму нив ги потсетуваме дека нивна е одговорноста да се имплементира упатството, според локалните услови, во светло на нивните должности да имаат должна почит кон потребата од елиминирање на какви и да било незаконски дискриминации, унапредување на еднаквоста на можностите и поттикнување на добри односи. Ништо во ова упатство не треба да се интерпретира на начин кој не би бил во согласност со спроведувањето на овие должности.

Авторски права

© National Institute for Health and Clinical Excellence 2012. Сите права задржани. NICE материјалот со авторски права може да се симне за лични истражувања и студии и може да се репродуцира за едукативни, а не со цел на остварување профит. Без пишана дозвола од NICE, не е дозволено репродуцирање од страна на и за потребите на комерцијални организации.

Контакт со NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence
Level 1A, City Tower, Piccadilly Plaza, Manchester M1 4BT

www.nice.org.uk
nice@nice.org.uk

0845 033 7780

ISBN 978-1-4731-0029-9