

INFORMACIJOS APIE RIZIKĄ SVEIKATAI APIMTIES KLAUSIMAS DUODANT SUTIKIMĄ DIRBTINIO APVAISINIMO *IN VITRO* PROCEDŪRAI

A.NARBEKOVAS^{1,2}, J.ŽUKAUSKAITĖ¹, A.ŠIRINSKIENĖ¹

¹ Mykolo Romerio universitetas, ² Vytauto Didžiojo universitetas

Raktažodžiai: *laisvas ir informuotas sutikimas, dirbtinis apvaisinimas in vitro, biotechnologijos, rizika sveikatai, paciento autonomija.*

Santrauka

Sutikimo dirbtinio apvaisinimo *in vitro* procedūrai proceso metu turi būti pateikiama visapusiška ir pacientui suvokiama informacija, kad jis galėtų laisvai apsispręsti „už“ ar „prieš“ dirbtinio apvaisinimo *in vitro* procedūros atlikimą.

Analizuota informacijos apie rizikos sveikatai pateikimo pacientui apimtį, nustatant informacijos pateikimo prioritetus, būtinus įvykdyti ketinant tinkamai informuoti pacientą. Metodas: mokslinių publikacijų apie dirbtinio apvaisinimo *in vitro* keliamą riziką sveikatai pateikiamų PUBMED duomenų bazėje ir apimančių 1999 m.–2006 m. gegužės mėn. laikotarpį analizė, apibendrinimas bei prioritetizavimas.

Remiantis atliktu tyrimu straipsnyje detalizuojama, kokią informaciją privalu pateikti apie riziką būsiamam vaikui, motinos sveikatai bei apie riziką embrionui.

IVADAS

Dirbtinis apvaisinimas *in vitro* (toliau šiame straipsnyje – DA *in vitro*) yra sudėtinga intervencinio pobūdžio technologija. DA *in vitro*, kaip pagalba nevaisingiems sutuoktiniams susilaukti kūdikio, kelia daug etinių, teisinių problemų bei gali turėti didelės įtakos pačių sutuoktinių, jų būsimo vaiko sveikatai. Tad paciento laisvas ir informuotas sutikimas (toliau – LIS) DA *in vitro* procedūrai, kaip galintis lemti procedūros pasirinkimą faktorius, yra labai reikšmingas. Kita vertus, problematiška yra tai, kad, net ir įstatymu pripažįstant paciento teisės į informaciją svarbą [1], per pastarąjį dešimtmetį Lietuvoje informacijos pateikimo prieš DA *in vitro* procedūrą pacientui apimties reguliavimas ir standartizavimas yra likęs nušalyje, nors DA technologijos kito, net pasipildydamos naujomis mikromanipuliacinėmis procedūromis (pvz.,

spermatozoidų aspiracija iš sėklidžių (TESA), pagalbinis embriono dangalo paruošimas (AH). Laisvo ir informuoto sutikimo klausimas nepasirodo ir pastarųjų metų diskusijose dėl DA atlikimo reglamentavimo Lietuvoje.

Šio straipsnio tikslas – analizuoti informacijos apie riziką sveikatai pateikimo pacientui apimtį, nustatant informacijos pateikimo prioritetus, būtinus įvykdyti ketinant tinkamai informuoti pacientą. Metodas: numatyto tikslo siekiama tarpdisciplininiu aspektu, atliekant mokslinių publikacijų apie DA *in vitro* keliamą riziką sveikatai, pateikiamų PUBMED duomenų bazėje ir apimančių 1999 m.–2006 m. gegužės mėn. laikotarpį, analizę bei apibendrinant gautus duomenis ir juos prioritetizuojant pateikimo pacientui svarbos atžvilgiu. PUBMED duomenų buvo ieškoma pagal tokius terminus: „IVF rezultatai“ (IVF outcomes), „IVF rizika“ (IVF risc), „ICSI rizika“ (ICSI risc). Straipsnių apžvalgos laikotarpis pasirinktas atsižvelgiant į tai, jog 1999 m. gegužės 28 d. įsigalioja ministro įsakymu patvirtinta Dirbtinio apvaisinimo tvarka (Žin., 1999-05-28, Nr. 47-1497), pagal kurią teikiamos apvaisinimo paslaugos. Ši tvarka be pakeitimų galioja iki dabar.

Rizikos sveikatai vieta bendrų reikalavimų

LIS kontekste

Prieš analizuojant labai specifinę temą, skirtą konkrečiai technologijai, svarbu apibrėžti bendrus reikalavimus paciento laisvo ir informuoto sutikimo procedūrai bei rizikos sveikatai įvertinimo svarbą visame LIS kontekste. Bendrus reikalavimus LIS geriausiai nurodo jau pats „laisvo ir informuoto sutikimo“ terminas, aiškiai įvardindamas du sutikimo komponentus: sutikimo laisvę ir sutikimo informuotumą, t.y. pažymėdamas paciento autonomiškumą ir kompetentingumą. Tai reiškia, jog duodant LIS:

1) pateikiama pilna visapusiška specifinė informacija apie procedūros esmę, galimas komplikacijas, alternatyvius pagalbos būdus;

2) pacientas realiai vertina savo padėtį ir suvokia pateiktą informaciją. Gydytoją saisto etinis įpareigojimas įsitikinti, jog pateiktą informaciją pacientas suprato;

3) pacientas yra laisvas, t.y. turi galimybes rinktis ir yra niekieno neverčiamas.

Dėl šių trijų sutikimo komponentų bioetikos doktrinoje kaip reta vieningai sutariama ir net nėra esminių skirtumų tarp priešingas etikos sroves atstovaujančių specialistų vertinimų. Taip pat vieningai sutariama dėl esminio informacijos pateikimo turinio, nustatant, kad pacientas turi būti informuotas apie diagnozę, prognozes, rekomenduojamą ir alternatyvų gydymą [2-4]. Tačiau atsiranda daug neišsprendžiamų klausimų bandant nustatyti informavimo detalumą, ypač kai kyla žalos atlyginimo pacientui klausimai [5]. Etikos nuostata, jog privalu pateikti tokią informaciją, kad pacientas galėtų laisvai apsispręsti, yra vertinamoji. Praktikoje jos nedetalizuojant, ji būtų subjektyvios interpretacijos dalykas, ir dėl to neatitiktų paciento interesų. Be abejo, dalis informacijos paciento apsisprendimui gali būti nesvarbi, kaip, pvz., žinojimas, jog po ICSI gimę vaikai dažniau būna kairiarankiai nei bendroje populiacijoje (atitinkamai 12,4% bei 8%) [6]. Tokia perteklinė informacija tik apsunkintų paciento pasirinkimą. Antra vertus, kaip nuo perteklinės informacijos atriboti tuos atvejus, kuriuos būtina pranešti, kad paciento pasirinkimas tikrai būtų laisvas? Todėl informavimo detalumą tenka sieti su objektyviais kriterijais, padedančiais tiksliausiai apibūdinti ne vien atliekamų procedūrų privalumus (paciento gaunamą naudą), bet ir esančius trūkumus, kaip, pvz., riziką sveikatai. Bioetikos doktrinoje netgi pabrėžiama, jog reikalavimai LIS detalumui auga proporcingai siūlomoms procedūroms metu patiriamai rizikai dėl galimos žalos sveikatai ir kitų nepatogumų (rizikos kriterijus) [4]. Tad kuo didesnė rizika sveikatai, kuo galima žala apima labiau kompleksines žmogaus gyvenimo sferas, tuo apie ją privalu informuoti, kadangi toks informavimas suvaidins lemiamą vaidmenį paciento laisvam apsisprendimui. Pareigą informuoti pacientą didina ir alternatyvių pagalbos galimybių buvimas (alternatyvių galimybių kriterijus) [4]. Šie du kriterijai yra esminiai, kai kalbame apie DA, kuris susijęs ne tik su pacientės, tiesiogiai patiriančios procedūrą, bet ir su jos sutuoktinio bei, o tai svarbiausia, – judviejų abiejų vaiko sveikata bei gerove. Dėl to, kad paliečiamas toks platus asmenų ratas, kuriame yra ir labai pažeidžiamas asmuo – būsimas kūdikis, pareiga laikytis laisvo ir informuoto sutikimo detalumo informuojant apie galimą riziką sveikatai, mediką yra dar labiau įpareigojanti.

Pastebėtina, kad paprastai pacientas sprendžia tik dėl procedūros priimtimumo jam, kaip asmeniui, bet ne dėl procedūros, kaip tokios, etiškumo. Egzistuoja etiškumo prezumpcija, jog visos paslaugos, kurias leidžiama teikti

asmens sveikatos priežiūros sistemoje, jau yra etiškos, kadangi Sveikatos sistemos įstatymas sveikatos priežiūros priimtimumą apibrėžia kaip valstybės nustatyta tvarka pripažįstamas sveikatos priežiūros sąlygas, užtikrinančias sveikatos priežiūros paslaugų ir medicinos mokslo principų bei medicinos etikos reikalavimų atitiktį (Žin., 1998, Nr.112-3099). DA technologijos atveju, kada teisėtomis gali tapti ir neetiškos procedūros, etinis sprendimas apie procedūros atlikimą ir etikos reikalavimų atitiktį tarsi atiduodamas tik į paciento rankas (tokiu atveju teigiama, neva pacientas pats, jei tik jis pageidaus, nesirinks to, ką pripažįsta esant neetišką). Tai iškreipia minėtus sveikatos priežiūros priimtimumo reikalavimus, kur jau pati valstybė įsipareigoja, kad etiškai abejotina procedūra nepatektų į medicinos paslaugų tarpą, o visa (netgi etinio (!) vertinimo, sprendimo ir laisvo pasirinkimo našta perkeliama pacientui. Šiame kontekste informavimas apie galimą riziką ir žalą tampa dar svarbesnis: mediko pareiga informuoti apie riziką sveikatai padeda išvengti to, kad pacientas (DA atveju – net abu sutuoktiniai), be kitų sprendimų priimdamas dar ir etinį sprendimą, nebūtų panaudotas kaip priemonė bet kokia kaina pasiekti kilniam tikslui – pradėti kūdikį. Būsimieji tėvai, siekdami susilaukti kūdikio DA pagalba, kaip atsakingi asmenys turi žinoti savo pasirinkimo esmę bei jo keliamą riziką.

DA *in vitro* ir informacijos apie galimą riziką apimtis

Turint omenyje tai, jog PSO savo konstitucijoje sveikatą apibrėžia kaip „visišką fizinį, psichinį ir socialinį gerbūvį, o ne tik ligos ar negalios nebuvimą“, galime išskirti dvi rizikos sveikatai rūšis: rizika fizinei sveikatai ir rizika psichosocialinei sveikatai. Taip pat riziką galime vertinti ir vadovaudamiesi procedūros ypatumais, kas labiau atskleistų rizikos sveikatai specifiką konkrečiu atveju. Toks rizikos apibendrinimas labiau tinkamas ir analizuojant DA *in vitro* bei nustatant informacijos apie šią procedūrą pateikimo struktūrą.

Apibendrinant PUBMED duomenų bazėje per 1999 m.–2006 m. gegužės mėn. laikotarpį pateiktas publikacijas apie DA *in vitro* keliamą riziką sveikatai, rizika pasiskirstė tokiu būdu:

1. Rizika būsimo vaiko sveikatai, kada į gimdą buvo perkelti nešaldyti embrionai

DA galiojančiuose Lietuvos Respublikos teisės aktuose prilyginamas didelę perinatalinę riziką turinčiai nėštumo patologijai ir po DA moteris turėtų gimdyti tik perinatologijos centruose [7]. Taigi nėštumas po DA jau *a priori* nėra prilyginamas natūraliam sėkmingai besivystančiam nėštumui. Tai neprieštarauja bendrai tendencijai DA vadinti rizikinga procedūra.

Rizikingumo kriterijus visų pirma yra matuojamas procedūros pasekmėmis vaikui, kuris gimsta po DA. Kita vertus, būtent rizika vaikui yra mažai ištyrinėta [8], o ir esami tyrimai dažniausiai apima tik tyrimus kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje, nežinomos ilgalaikės pasekmės [9], tad jie negali būti laikomi išsamiais, nes dalis komplikacijų turi tendenciją paaiškėti vėlesniame amžiuje. Tačiau ir iš šių ribotų tyrimų matyti, jog 6,2% vaikų, gimusių po IVF naudojant nešaldytus embrionus, yra su sunkiais apsigimimais. Tarp natūraliu būdu pradėtų vaikų tokie apsigimimai sudaro 4,4% [10]. Pastebimas didėjantis retų (orfaninių) ligų paplitimas tarp po DA gimusių vaikų. Pvz., užfiksuota pranešimų apie Beckwith-Wiedemann sindromo paplitimą [11-15]. Tikimybė IVF ir ICSI keliu pradėtam vaikui gimti su šiuo sindromu yra 4,2 karto didesnė nei pradėtam natūraliai. Dirbtiniu būdu pradėti vaikai dažniau serga ir Angelman sindromu [16]. Žinoma ir padidėjusi retinoblastomos tikimybė po DA gimusiems vaikams [17-19]. Taip pat fiksuojamas ir genetinių faktorių nulemtas DA metu pradėtų vaikų nevaisingumas ypač tais atvejais, kai DA atliekamas naudojant ICSI būdą [20]. Šis būdas išsiskiria iš DA būdų ir dėl kitų vystymosi sutrikimų, kuriems turi įtakos genetiniai faktoriai [21].

Įvairūs autoriai pastebi, kad pranešimų apie nepageidautinus reiškinius vaiko sveikatai, tarp jų vėžines ligas, daugėja [22-24]. Kai kurių autorių metaanalizių duomenimis, rizika, kad po DA gimęs vaikas bus su įgimtais vystymosi sutrikimais, yra 30-40 proc. didesnė nei vaikui, kuris buvo pradėtas natūraliai [25]. Atsižvelgiant į minėtus tyrimus būtų tikslinga pateikiant informaciją apie DA laikytis atsargumo, paisant vaiko interesų gimti sveikam. Kritikuotina šiuo metu galiojančioje dirbtinio apvaisinimo tvarkoje įtvirtinta klaidinanti nuostata informuoti pacientus, „kad, jei nėštumas vystysis, yra persileidimo ir negimdinio nėštumo rizika, taip pat vaisiaus apsigimimo rizika, kaip ir natūraliai pastojus“ (Žin., 1999-05-28, Nr. 47-1497), juo labiau, kad prestižiniame recenzuojamame genetikos problemoms skirtame žurnale *European Journal of Human Genetics* šių metų gegužės mėnesį jau pasirodė Vilniaus universiteto Žmogaus genetikos centro darbuotojų E. Butkevičienės, N. Krasovskajos ir V. Kučinskos publikacija, pateikianti duomenis, kiek Lietuvoje pasitaiko sunkių apsigimimų po DA procedūrų. Autoriai pastebi, jog tokių apsigimimų dažnis yra apytiksliai 1 iš 300, o tai kur kas daugiau, nei bendroje populiacijoje [26]. Tad galime sakyti, jog kyla ne tik etikų, bet ir Lietuvos genetikų susirūpinimas DA pasekmėmis. Kita vertus, atsižvelgiant į genetikų pateikiamus duomenis, informacija apie esamas tendencijas

ir abejones saugumu turėtų būti pateikiama ne vien konstatuojant rizikos fakto buvimą ir jos pobūdį, bet ir nurodant rizikos dažnį ar pateikiant procentinę išraišką. Rizikos tikimybės nusakymas svarbus dėl to, jog net keliais procentais padidėjusi rizika, galbūt nereikšminga atrodanti gydytojui, gali pasirodyti esmine informacija procedūrą besirenkantiems pacientams – juk tai informacija, susijusi su jiems gimsiančiu vaiku. Informacija apie riziką vaikui taip pat turėtų būti pateikiama ir informuoto sutikimo formose, nepaliekant jos pateikimo gydytojo diskrecijai. Ši sąlyga turėtų būti taikoma ypač naudojant ICSI, tačiau Lietuvoje oficialiose sutikimo formose ICSI, kaip ir visų kitų DA būdų, specifiška nėra detalizuojama. Mikromanipuliacinės procedūros, tokios kaip AH, taip pat oficialiose formose nėra minimos. Nors šiuo metu net nėra duomenų, pagrindžiančių AH vartojimą klinikinėje praktikoje, kadangi AH statistiškai reikšmingai padidina tik klinikinį nėštumą, bet ne gimdymų skaičių [27]. Nepagrįsto rezultatyvumo procedūra iš viso neturėtų būti siūloma pacientams. Neiširta ir procedūros keliamą riziką kūdikių sveikatai. Tad būdas kaip toks tėra tik eksperimentinis. Atitinkamai, kaip apie eksperimentinį, apie jį turi būti pranešama ir pacientui.

2. Rizika embrionui ir gimusio vaiko sveikatai, atliekant DA *in vitro* su šaldytais embrionais.

Kadangi embrionų šaldymas šiuo metu dar yra atliekamas, nors to ir neregamentuoja dabar galiojanti DA atlikimo tvarka, numatant informavimo apie riziką sveikatai apimtį yra privalu pasverti ir šios manipuliacijos keliamą riziką, o ypač jos metu vykstančią embrionų žūtį. *Pirma*, fatalinė rizika pasireiškia embrionų užšaldymo/atšildymo metu, kada žūsta beveik pusė šaldytų embrionų. Jei prieš tai jiems buvo taikyta embriono biopsija su tikslu atlikti preimplantacinę diagnostiką – po atšildymo išlieka gyvybingais tik 29,5% šaldytų embrionų [28]. Žinant, kad atšildymo ir užšaldymo metu fatalinė baigtis ištinka kas antrą ar net kas trečią embrioną, tenka pripažinti, kad faktas apie fatalinę riziką embrionui gali būti lemiantis pacientų apsisprendimą leisti kurti perteklinius embrionus bei vėliau renkantis embrionų šaldymo procedūrą.

Antra, yra žinoma, jog šaldymas paveikia išlikusių gyvybingų embrionų galimybes implantuoti į gimdą ir taip žymiai sumažina klinikinio nėštumo bei gimdymo po šaldytų embrionų persodinimo tikimybę. Dėl šios ir kitų priežasčių, pvz., šaldymo trukmės, klinikinį nėštumą tikimybės sumažėjimas gali siekti net 30% lyginant su nešaldytais embrionais [29]. Lietuvos, Izraelio ir JAV UAB „Vaisingumo klinika“ klinikinį nėštumą skaičius, tenkantis atšildytų embrionų perkėlimų skai-

čiui, Lietuvoje 2005 m. siekė 14%. Kadangi nėštumais pasibaigia 28% nešaldytų embrionų perkėlimų [30], tai galima sakyti, kad apvaisinimo procedūros su šaldytais embrionais Lietuvoje sėkmė yra per pusę mažesnė, nei su nešaldytais.

Dar didesnę embrionų praradimą galima pastebėti nagrinėjant jau ne nėštumų, bet gimdymų dažnį po DA su šaldytais embrionais. Pvz., po ICSI procedūros užšaldžius embrionus, gimimų skaičius svyruoja nuo 3% [31] iki 10,5% [32]. Taigi embrionų žūtis, kas sukelia etinių problemų, apie kurias taip pat pacientai turėtų būti informuojami, yra labai didelė. Paradoksalu, tačiau ji iki šiol nevaidina proporcingo vaidmens visos informacijos dėl rizikos sveikatai kontekste, nors embrionui ir numatoma išskirtinė apsauga. Tuo tarpu žūtis rizika gyvūnui yra pripažįstama pakankamu pagrindu, kad būtų nutraukiami bet kokie tyrimai su gyvūnais [33].

Žinant, jog apvaisinimo metu moteris patiria didelį stresą ir moterims, turėjusioms du ir daugiau *in vitro* apvaisinimo ciklą, pasireiškia sunki depresija [34], daugiau kaip 20% atvejų išliekanti praėjus ir pusei metų po nesėmingos DA procedūros [35], procedūros sėkmės sumažėjimas per pusę yra sunkiai pateisinamas ir dėl rizikos psichosocialinei moters sveikatai. Juo labiau, kad yra publikuota ir išsamių studijų dėl DA įtakos motinos ir vaiko patiriamam „išlikimo kaltės“ sindromui [36]. Todėl informavimas apie galimas pasekmes psichikos sveikatai taip pat yra neatsiejamas prieš DA pateikiamos informacijos komponentas.

Maža procedūrų su šaldytais embrionais sėkmė lemia tai, kad procedūrą daugumai moterų vėl tenka kartoti, dažniausiai su nešaldytais embrionais. Taigi vienas iš šaldymo tikslų – išvengti papildomos intervencijos paimant kiaušialąstes – nėra pasiekiamas. Pakartotinė intervencija vis tiek daugumai moterų yra reikalinga. Ši informacija, kaip galinti lemti apsisprendimą embriono šaldymo atžvilgiu, turėtų būti pateikiama raštu, pasirašant LIS formą.

Kaip jau minėta, nustatant informacijos apie riziką vaiko sveikatai naudojant nešaldytus embrionus apimtį, DA sukelia nemažai komplikacijų, padidina sunkių apsigimimų tikimybę retų (orfaninių) ligų grėsmę. Tuo tarpu tyrimai, apimantys vaikus, pradėtus naudojant šaldytus embrionus, šią tendenciją dar labiau išryškina [25,37]. Ypač pastebimas padidėjęs susirgimų dažnis retomis (orfaninėmis) ligomis [24]. Tai buvo viena iš priežasčių, kodėl Italijoje embrionų šaldymo yra atsisakyta [38]. Deja, pagal Sveikatos apsaugos ministro įsakymu (Žin., 1999-05-28, Nr. 47-1497) nustatytą dirbtinio apvaisinimo tvarką embriono šaldymas iš viso nėra

reguliuojamas, nėra aišku, kokia tvarka nustatoma kiekvienoje DA klinikoje, sutikimas embrionų šaldymui nėra numatytas ir sveikatos apsaugos ministro patvirtintoje oficialioje sutikimo formoje „Sutuoktinių, dalyvaujančių dirbtinio apvaisinimo procedūroje, anketa“ (Žin., 1999-05-28, Nr. 47-1497). Taigi svarbios informacijos apie riziką sveikatai informacijos pateikimas paliekamas tik klinikų vidaus tvarkai ir mediko diskrecijai, o tai nevisiškai užtikrina paciento teisę į informaciją.

LIS procese svarbus ir alternatyvų embriono šaldymui pateikimas. Alternatyva gali būti ne tik sukuriamų embrionų skaičiaus mažinimas, bet ir kiaušialąsčių šaldymas. Iš pradžių vertintas skeptiškai vien dėl medicininių priežasčių, dabar kiaušialąsčių šaldymas pasaulio DA centruose tampa alternatyva embrionų šaldymui [39]. Jis pateikiamas lygiagrečiai su kitomis paslaugomis, pvz., Nordica klinikų tinkle [40], kuriam priklauso ir viena iš Lietuvos DA klinikų, deja, pati neteikianti analogiškos paslaugos. Tuo tarpu spermatozoidų šaldymas yra jau seniai tapęs rutinine procedūra [41]. Kiaušialąsčių šaldymą taikančių centrų duomenimis, kiaušialąsčių gyvybingumas po šaldymo/atšildymo procedūrų siekia iki 71,7% [42] (taigi yra toks pat arba net geresnis nei šaldytų embrionų). Sunykus kiaušialąstėms šaldymo/atšildymo procese nekyla ir jokių etinių problemų. Atliekant DA *in vitro* su šaldytais kiaušialąstėmis jau pavyksta pasiekti aukštą klinikinių nėštumų skaičių (12,4% [43]–21,4% [30]) (pateikti vienam embrionų, sukurtų iš šaldytų kiaušialąsčių, perkėlimui tenkantys rezultatai). Palyginimui, Lietuvoje Izraelio, Lietuvos ir JAV UAB „Vaisingumo klinika“ klinikinių nėštumų skaičius, tenkantis atšildytų embrionų perkėlimų skaičiui, 2005 m. siekė 14% [30]. Vadinasi, negalima vienareikšmiškai teigti, kad šaldant kiaušialąstes Lietuvoje žymiai sumažės DA *in vitro* sėkmė. Priešingai, matant šias paskutines tendencijas DA technologijų srityje, galima tikėtis ir priešingo rezultato. Ši informacija pacientui taip pat yra žinotina. Ne mažiau svarbu pateikiant informaciją apie kiaušialąsčių šaldymą yra ir tai, kad jo dėka pasiekiami visi tikslai, dėl kurių šaldomi embrionai, ir išvengiama etinių (daugiausia su embriono žūtimi susijusių) bei teisinių problemų, kurios tiesiogiai susijusios su embrionų šaldymu. Pvz., nėra poreikio spręsti, kam priklauso embrionai, nes kiaušialąstės priklauso tik jas davusiai pacientei, tad jų sunaikinimas pasibaigus saugojimo terminui nekelia etinių prieštaravimų.

3. Rizika pacientės sveikatai. *Daugiavaisių nėštumų keliamo rizika.* Daugiavaisiai nėštumai – DA procedūrų komplikacija, pasitaikanti vidutiniškai 24,4% [44] atvejų. Lietuvos DA klinikose fiksuojamas taip pat panašus

daugiavaisių nėštumų dažnis – 20% [45]. DA dėka ypač išauga trijų vaisių nėštumų skaičius [46]. Daugiavaisiai nėštumai išsiskiria padažnėjusiais priešlaikiniais gimdymais, mažu naujagimių svoriu [47], vystymosi sutrikimais [48], gimdymo komplikacijomis ir net sunkiomis psichologinėmis pasekmėmis motinai [49]. Išauga (ypač gimstant trynukams) ir negyvagimių skaičius [46]. Net naudojant saugesniu nei IVF laikomą IUI būdą, kuriuo dažniausiai ir pradedamas nevaisingumo gydymas, du kartus lyginant su kontroline natūraliai pradėtų kūdikių grupe padidėja naujagimių dvynukų mirtingumas (atitinkamai 0,92% ir 1,73%) [50].

Daugiavaisio nėštumo keliami rizika yra mažinama ribojant sukuriamų ir/ar į gimdą įsodinamų embrionų skaičių. Keičiant DA reguliavimą Lietuvoje siūlomas griežčiausias daugiavaisius nėštumus ribojantį efektą turėsiantis reguliavimas – riboti sukuriamų ir implantuojamų embrionų skaičių [51]. Ribojant sukuriamų embrionų skaičių iki trijų, praktiškai sukuriama 1-2 embrionai, kurie vėliau įsodinami į gimdą [52]. Taigi atvejai, kai bus perkeliama trys embrionai, bus labai reti: Italijoje trijų vaisių nėštumas sudaro 2,8% visų nėštumų po DA *in vitro* [52]. Palyginimui Lietuvoje šiuo metu trijų vaisių nėštumai per 2000-2005 metus vidutiniškai sudaro 5,5 procento visų nėštumų skaičiaus po DA [30]. Vadinas, ribojant sukuriamų embrionų skaičių iki trijų galima prognozuoti trijų vaisių nėštumų mažėjimą beveik per pusę. Atitinkamai mažėtų ir dviejų vaisių nėštumas. Tai būtų palanku tiek motinos, tiek ir kūdikio sveikatai. Taip pat reiktų pastebėti, jog Italijoje apribojus sukuriamų embrionų skaičių iki trijų, procedūrų skaičius, kai nepavyksta sukurti jokio embriono, išliko nepakitęs ir yra toks pat, kaip iki Italijos DA įstatymo priėmimo [52]. Atkreipiant dėmesį į šiuos faktus, sutuoktiniams turėtų būti pateikiama ne tik daugiavaisio nėštumo keliami rizika, pasakant, jog tokia egzistuoja, ar procentinė rizikos išraiška, tačiau ir galimybės tokios rizikos išvengti.

Skatinant rizikingų sveikatai daugybinių nėštumų mažėjimą, perteklinių embrionų kūrimo atsisakymas ir sukuriamų embrionų skaičiaus apribojimas naudingas ir dėl ekonominių motyvų. Pasaulio praktikoje pripažįstama, jog moters priežiūra nėštumo metu ir po jo, gimdymas bei naujagimio priežiūra, kai moteris laukiasi 3 vaikų, valstybei kainuoja vidutiniškai 9 kartus [53] ar 10 kartų [54] daugiau nei vieno vaiko nėštumas ir gimdymas.

Kitos su DA *in vitro* procedūra susijusios rizikos pacientės sveikatai. Be daugiavaisio nėštumo, mokslinėse publikacijos plačiai aptariamoms ir kitoms galimos rizikos moters sveikatai. Yra pranešimų, jog moterys patiria

didesnę kraujavimo riziką ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, išauga persileidimo, preeklampsijos, placentos atitrūkimo, placenta praevia [22], ektopinio nėštumo [55] rizika. Todėl taisytinai teiginys, esantis sutikimo DA formoje, nustatantis, „kad, jei nėštumas vystysis, yra persileidimo ir negimdinio nėštumo rizika, taip pat vaisiaus apsigimimo rizika, kaip ir natūraliai pastojus“ (Žin., 1999-05-28, Nr. 47-1497).

Žinoma, jog apie 10% moterų nukenčia nuo hiperstimuliacijos hormoniniais preparatais, apie 2% iš jų tenka hospitalizuoti [56-59]. Kiaušidžių stimuliacija hormonais sukelia trombozę [60] bei kitas hormoninių preparatų vartojimui būdingas komplikacijas, pvz., yra studijų, rodančių krūties vėžio daugėjimo atvejų tarp IVF dariusių moterų [61]. Tad sutikimas stimuliacijai prieš DA *in vitro* turėtų atitikti ir tuos bendrus reikalavimus, kurie taikomi informuojant pacientą apie hormoninių preparatų vartojimo keliamą riziką sveikatai. Atitinkamai konsultuojant apie invazines procedūras, nuskausminimą jų metu turėtų būti laikomasi tokios informacijos apie riziką pateikimo apimties, kokia paprastai yra pateikiama tokių procedūrų metu teikiant kitas sveikatos priežiūros paslaugas.

IŠVADOS

1. Atlikus PUBMED duomenų bazėje įtrauktų mokslinių publikacijų analizę, kyla pagrįstų abejonių, ar DA *in vitro* gali būti pripažintas visiškai saugia procedūra, todėl išskirtinos keturios DA specifika atspindinčios prioritetingos sritys, būtinos informuojant sutuoktinius apie riziką sveikatai: 1) rizika būsimo vaiko sveikatai naudojant šviežius embrionus; 2) rizika embrionui ir rizika būsimo vaiko sveikatai atliekant DA su šaldytais embrionais; 3) rizika pacientės sveikatai dėl daugiavaisio nėštumo; 4) kita su DA p *in vitro* procedūros specifika susijusi rizika pacientės sveikatai.

2. Siekiant optimaliai apsaugoti paciento teises, pasirašant LIS pacientas su visomis keturiomis analizės metu išskirtomis informacijos sritimis turi būti supažindinamas raštu.

3. Lietuvoje naudojama oficiali laisvo ir informuoto sutikimo prieš DA forma, patvirtinta drauge su DA atlikimo tvarka, neatitinka šiandienos mokslo duomenų apie DA *in vitro* saugumą. Laisvas ir informuotas sutikimas, kaip dinaminis procesas, reikalaujant nuolatinių pasirašytinai pateikiamų formų peržiūrėjimo, atnaujinant formose pateikiamus duomenis, grindžiamus longitudinalinių tyrimų rezultatais.

Literatūra

1. Lietuvos Respublikos Pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymas. Žin., 1996;102-2317.
2. Ashley BM, O'Rourke KD. Health care ethics. A theological analysis. 4th edition. Washington DC, Georgetown University Press; 1997.
3. Devine RJ. Good care painful choices. Medical ethics for ordinary people. New York, Paulist Press; 2000.
4. Wear St, Informed consent. Patient autonomy and clinician beneficence within health care. 2nd edition. Washington DC, Georgetown University Press; 1998.
5. Infertility treatment: multiple birth and damages for the birth of a healthy baby. Thompson V. Sheffield Fertility Clinic. Medical Law Review. 2001;9:170-188.
6. Sutcliffe AG. Laterality in five-year-olds conceived by intracytoplasmic sperm injection, standard in vitro fertilisation and natural conception: a European study. BJOG. 2005;112(10):1397-401.
7. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1999 m. kovo 15 d. įsakymas Nr. 117 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos patvirtinimo“. Ąin., 1999;28.
8. Reproduction and Responsibility the Regulation of New Biotechnologies The President's Council on Bioethics Washington, D.C., 2004.
9. Medical research council, Assisted Reproduction: a safe, sound future. London 2004.
10. Olson CK et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril. 2005;84(5):1308-15.
11. Kohei Shiota et al. Assisted reproductive technologies and birth defects. Congenital Anomalies. 2005;45(2):39.
12. Gosden R et al. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. Lancet. 2003;361(9373):1975-7.
13. Maher ER et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). J Med Genet. 2003;40(1):62-4.
14. Gicquel C et al. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1338-41.
15. DeBaun MR et al. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. Am J Hum Genet. 2003;72(1):156-60.
16. Lucifero D et al. Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology. Hum Reprod Upd. 2004;10(1):3-18.
17. Moll AC et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilization. Lancet. 2003;361:309-10.
18. Lee I et al. Retinoblastoma in a child conceived by in vitro fertilisation. Br J Ophthalmol 2004;88:1098-9.
19. BenEzra D. IVF and retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2005;89:393.
20. French national ethics consultative committee for health and life sciences, Ethical issues raised by the development of ICSI. 2002, December 12;75.
21. Schuffner A et al. Acral and renal malformations following ICSI. Arch Androl 2006;52(3):145-8.
22. Kallen B et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. Fertil Steril. 2005;84(3):605-10.
23. Bruinsma F et al. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 2000;15:604-07.
24. Winston RM et al. Are we ignoring potential dangers of in vitro fertilization and related treatments? Nat Cell Biol. 2002;4 Suppl: s14-8.
25. Hansen M. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. Human Reproduction. 2005;20(2):328-338, Advance Access publication. November 26, 2004.
26. E. Butkeviciene et al. The meaning of informed consent for congenital anomalies after IVF. Eur J Hum Gen. 2006;14(Suppl.1):198.
27. Seif MMW et al. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;2.
28. Joris H et al. Reduced survival after human embryo biopsy and subsequent cryopreservation. Hum Reprod. 1999;14(11):2833-7.
29. Edgar DH et al. The application and impact of cryopreservation of early cleavage stage embryos in assisted reproduction. Hum Fertil (Camb). 2005;8(4):225-30.
30. Apvaisinimo mėgintuvėlyje (IVF) ir intrauterininės inseminacijos (IUI) efektyvumas, http://www.vaisingumas.lt/index.php?lng=lt&content=pages&page_id=42 2005 02 18.
31. Van den Abbeel E et al. Embryo freezing after intracytoplasmic sperm injection. Mol Cell Endocrinol. 2000;169(1-2):49-54.
32. Osmanagaoglu K et al. Cumulative live birth rates after transfer of cryopreserved ICSI embryos. Reprod Biomed Online. 2004;8(3):344-8.
33. Komisijos direktyva 2004/73/EB. Oficialusis leidinys L 152 , 30/04/2004 p. 0001–0316 <http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0073:LT:HTML> 2006.04.14.
34. Verhaak CM et al. Predicting emotional response to unsuccessful fertility treatment: a prospective study. J Behav Med. 2005;28(2):181-90.
35. Verhaak CM et al. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. Hum Reprod. 2005;20(8):2253-60.
36. Benoot Bayle, L'Embryon sur le divan. Masson 2003.
37. Ludwig M., Risk during pregnancy and birth after assisted reproductive technologies: an integral view of the problem. Semin Reprod Med. 2005;23(4):363-70.
38. Campagnoli C et al. Procreazione medicalmente assistita (PMA): LA REALTA. Roma 2005. http://www.treviattiva.it/documenti/dib_generale/DossierProcreazioneMedicalmenteAssistita.pdf.
39. Lucena E et al. Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. Fertil Steril. 2006;85(1):108-11.
40. Transfer of thawed frozen eggs. <http://www.nordica.org/composite-362.htm> 2006.04.14.
41. Wu B et al. Optimal use of fresh and frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients. J Assist Reprod Genet. 2005;22(11-12):389-94.
42. Yoon TK et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril. 2003;79(6):1323-6.
43. Levi Setti PE et al. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2006;21(2):370-5.
44. De Neubourg D et al. Impact of a restriction in the number of embryos transferred on the multiple pregnancy rate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;124(2):212-5.
45. Dirbtinio apvaisinimo procedūrų taikymo rezultatai. http://www.vaisingumas.lt/index.php?lng=lt&content=pages&page_id=42 2006.04.14.
46. Fellman J et al. Stillbirth rates in singletons, twins and triplets in Sweden, 1869 to 2001. Twin Res Hum Genet. 2006;9(2):260-5.
47. Egic A, et al. [Birth weight discordance and perinatal mortality among triplets]. Srp Arh Celok Lek. 2005;133(5-6):254-7. [Article in Serbian].

48. Denton J et al. Twins and more--1. Some current thinking on multiple births. *J Fam Health Care*. 2005;15(5):143-6.
49. Norwitz ER et al. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005;29(5):338-48.
50. Ombelet W et al. Perinatal outcome of 12021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod*. 2006;21(4).
51. Lietuvos Respublikos dirbtinio apvaisinimo įstatymo projektas IXP-1966(2)A.
52. Ragni G et al. The 2004 Italian legislation regulating assisted reproduction technology: a multicentre survey on the results of IVF cycles. *Hum. Reprod. Advance Access published April 7, 2005*. doi:10.1093/humrep/dei011.
53. Ketal D et al. Towards a single embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003;6(4):470-481(12).
54. Ledger WL et al., The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG*. 2006;113(1):21-5.
55. Clayton HB et al., Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595-604.
56. Van Voorhis BJ, Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):183-200.
57. Papanikolaou EG et al., Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2006;85(1):112-20.
58. Edwards RG et al., Why delay the obvious need for milder forms of ovarian stimulation? *Hum Reprod*. 1997;12:399-401.
59. Edwards RG et al., Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1996;11:917-9.
60. Mancuso A et al., Upper body venous thrombosis associated with ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(3):149-54.
61. Salhab M et al., In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med*. 2005 Nov-Dec;50(6):259-66.

EXTEND OF INFORMATION ABOUT THE HEALTH RISK REQUIRED BEFORE THE CONSENT TO IVF PROCEDURES

A.Narbekovas, J.Žukauskaitė, A.Širinskienė

Summary

Key words: free and informed consent, in vitro fertilization, reproductive technologies, health risk, patient's autonomy.

Recent scientific publication written by the specialists of Center for Medical Genetics in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics (Eur J Hum Gen. 2006;14(Suppl.1):198) report congenital anomalies after IVF, diagnosed prenatally. All of reported anomalies are not frequent in general population. However, their frequency rate in the case of IVF procedure is 1 in 300. So, apprehensive, full and particular information about the health risk must be presented to each patient who is planning to make a reasoned decision in favour or against the IVF procedure.

The aim of this paper is to analyse the extend of information about the health risk required in order to make a reasoned decision about the IVF procedure and to identify the priorities for presentation of such an information.

Methods: the study is performed by analyzing and prioritizing scientific data taken from peer reviewed publications in PUBMED (period of publications: 1999- May 2006).

Four priorities regarding the health risk to a child, who is born from fresh or frozen embryos, a mother and a fatal risk to an embryo itself are singled out from the findings of the study performed.

Correspondence to: spotas@delfi.lt

Gauta 2007-03-06

