Principy farmakologického ukončení těhotenství a evakuace děložní dutiny

Pavel Trávník
REPROMEDA s. r. o., Brno

Farmakologické ukončení těhotenství a evakuace děložní dutiny je šetrnější než instrumentální metody. Je popsán mechanizmus působení mifepristonu a misoprostolu, rizika instrumentálních metod a farmakologických metod, postup použití přípravků a současný stav použití metody v České republice.

Klíčová slova: **mifepriston, misoprostol, ukončení těhotenství, evakuace děložní dutiny, Ashermanův syndrom.**

Principles of pharmacological pregnancy termination and uterine evacuation

Pharmacological pregnancy termination and uterus evacuation is more careful than the surgical methods. Mechanism ot the mifepristone and misoprostol action is described, as well as the riscs of the surgical and pharmacologic methods, the proces of the drugs application and current state of application in the Czech Republic.

Key words: **mifepristone, misoprostol, pregnancy termination, uterine evacuation, Asherman syndrome.**

Prakt. lekárn., 2015; 5(2): 52–53

Volba mezi instrumentálními a farmakologickými metodami přichází v úvahu jednak při indikaci k umělému ukončení těhotenství, jednak při selhání těhotenství v prvním trimestru (missed abortion), případně při nedokončeném spontánním potratu. Instrumentální ukončení těhotenství a evakuace děložní dutiny u missed abortion s pomocí vakuové aspirace nebo dilatace a kyretáže bylo metodou volby do 60. let minulého století. Alternativou pro ukončení těhotenství v prvním trimestru se stala s dostupností prostaglandinů v 70. letech a antigestagenů v 80. letech minulého století farmakologická metoda, která je v současnosti v zahraničí široce aplikována. Nejpoužívanějšími léčivy jsou v zahraničí prostaglandiny, mifepriston, methotrexat, mifepriston s prostaglandiny a methotrexat s prostaglandiny (1). V tomto článku se soustředíme na dvě nejosvědčenější léčiva, antagonistu progesteronu mifepriston a prostaglandinový preparát misoprostol a jejich kombinaci.

Mifepriston

Mifepriston je antagonistou progesteronu, těhotenského hormonu bezpodmínečně potřebného u všech živočichů i člověka pro mateřskou podporu přežití a vývoje zárodku (embryo, plod, plodové obaly). Jeho působení je zprostředkováno progesteronovým receptorem. Endometriální povrchový a žlázový epitel úzce kooperují při uplatnění vlivu progesteronu se stromatem endometria (2).

Mifepriston (RU486) je 11 beta-dimethyl-amino-fenyl derivát norethindronu (obrázek 1) s vysokou afinitou k progesteronovým a glukokortikoidovým receptorům. Vazba na receptor není následována transkripcí progesteron dependentních genů v placentě i děložní svalovině (3). Abortivní a promenstruační efekt mifepristonu je spojen s krvácením do endometria a degradací mezibuněčné hmoty endometria (4), což vede k odloučení placenty.

Misoprostol

Misoprostol je methyl 7- ((1R, 2R, 3R) -3-hydroxy-2- ((S, E)-4-hydroxy-4-methyloct-1-enyl) -5-oxocyclopentyl) heptanoát (obrázek 2). Je to syntetický analog prostaglandinu E1. Misoprostol navozuje kontrakce hladkých svalových vláken myometria a relaxaci děložního hrdla. Uterotonické účinky misoprostolu usnadňují otevření děložního hrdla a vypuzení děložního obsahu. Misoprostol je po perorálním podání rychle absorbován, maximální plazmatické hladiny aktivního metabolitu se vyskytují přibližně po 30 minutách. Je metabolizován systémy oxidujícími mastné kyseliny.

Rizika instrumentálních metod

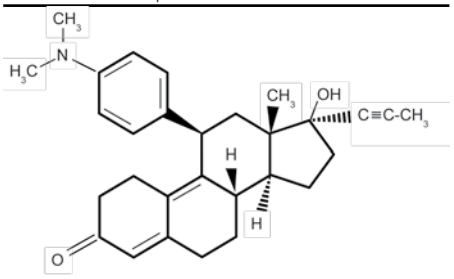
Hlavním důvodem používání medikamentózního ukončení těhotenství a evakuace děložní dutiny je riziko poškození dělohy instrumentálními metodami. Toto poškození je závažné zejména z hlediska další plodnosti ženy. Obávanou komplikací je z tohoto hlediska zejména Ashermanův syndrom. Ashermanův (Fritchův) syndrom je charakterizován adhezemi a/nebo fibrózou endometria (děložní sliznice) a je nejčastěji (80 %) spojen s dilatací a kyretáží děložní dutiny (5).

Bazální vrstva endometria přiléhá ke svalové vrstvě, neodlučuje se při menstruaci a je nezbytná pro regeneraci endometria po menstruaci. Její traumatizace může vést ke tvorbě nitroděložních jizev a adhezí, které v různé míře obliterují děložní dutinu. I u lehčích případů může děložní sliznice ztratit schopnost odpovídat na stimulaci estrogeny. To vede k nepravidelné a bolestivé menstruaci, neschopnosti implantovat embryo či těhotenským ztrátám.

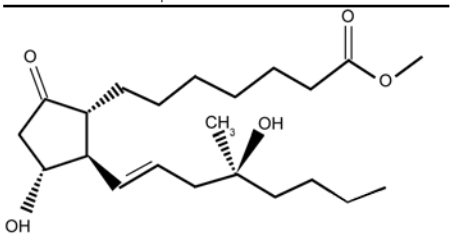
Podle literárních údajů (6) komplikuje Ashermanův syndrom až 30,9 % kyretáží provedených pro missed abortion a 6,4 % kyretáží provedených pro inkompletní spontánní potrat.

I když v důsledku kyretáže nedojde k poškození typu Ashermanova syndromu, může být poškozena receptivita endometria, vedoucí rovněž k poruše plodnosti.

Obrázek 1. Mifepriston



Obrázek 2. Misoprostol



Publikovaná studie (7) prokázala, že ve skupině ošetřené pro missed abortion farmakologicky se nevyvinuly adheze, zatímco ve srovnávací skupině ošetřené kyretáží jich bylo 7,7 %.

Rizika farmakologických metod

Použití farmakologických metod je spojeno s menším výskytem rizik než instrumentální metody. Nicméně zejména podání analoga prostaglandinu vyžaduje určitou opatrnost (8–11), zejména je třeba pátrat po hypersenzitivitě na prostaglandiny. Je nezbytné potvrdit těhotenství ultrazvukovým vyšetřením nebo biologickými testy a vyloučit mimoděložní těhotenství. Je třeba zvážit případný výskyt jizev na děloze, kardiovaskulární rizika (například věk nad 35 let spolu s chronickým kuřáctvím, hyperlipidemií, hypertenzí, diabetem), zjištěné kardiovaskulární onemocnění, onemocnění jater a ledvin, dědičné porfyrie, selhání nadledvin, těžkého astmatu, které není možné adekvátně léčit farmakologicky.

Pokud má pacientka RhD negativní krevní skupinu, je třeba přijmout stejná opatření, jako při instrumentálním výkonu.

Farmakologické metody nemají vliv na fertilitu pacientky a po ukončení těhotenství se okamžitě obnovuje plodnost, proto je žádoucí začít co nejdříve užívat vhodnou antikoncepci.

Je třeba dbát na lékové interakce. Účinky mifepristonu mohou narušovat kortikosteroidy, ketokonazol, itrakonazol, erythromycin, rifampicin, třezalka, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin. Nedoporučuje se pít grepovou šťávu pro ovlivnění vstřebávání v tenkém střevě v důsledku downregulace CYP3A4 (12).

Účinky misoprostolu mohou narušovat nesteroidní protizánětlivé léky a acetylsalicylová kyselina.

Způsob použití přípravků

Postup k ukončení těhotenství (resp. evakuace děložní dutiny po missed abortion nebo dokončení spontánního potratu – postup zatím off label) má 3 kroky (8–11). Nejprve se užije přípravek obsahující mifepriston v dávce 200 mg (1 tableta při užití Medabon®) až 600 mg (3 tablety Mifegyne®) perorálně. Za 36 až 48 hodin po užití mifepristonu se aplikuje přípravek obsahující misoprostol 400 µg perorálně (1 tableta Mispregnol®) nebo 800 µg vaginálně (4 vaginální tablety při užití Medabon®). Po užití obou přípravků musí být pacientka sledována v příslušném zdravotnickém zařízení po dobu minimálně 1 hodiny pro možnost výskytu anafylaxe nebo pro případ zvracení a následné nutnosti užít další tabletu, a dále dle posouzení lékaře. Třetím krokem je ověření úplnosti vypuzení embrya při kontrolní návštěvě za 14 až 21 dní po podání mifepristonu.

Při medikamentózním umělém ukončení těhotenství dochází k děložním kontrakcím. Pacientka může pocítit bolest, únavu, nevolnost, zvracení a průjem, takže je vhodné být v pohodlí a pod dohledem blízké osoby. Je vhodné užít analgetika.

K vypuzení embrya může dojít za 4 hodiny nebo během několika následujících dnů. Krvácení v žádném případě není důkazem, že vypuzení embrya je úplné. Proto je třeba potvrdit ukončení těhotenství při kontrole u lékaře ultrazvukovým vyšetřením dělohy. Přetrvávání vaginálního krvácení může být známkou nekompletního potratu a je nutné zvážit vhodnou léčbu.

Riziko selhání této metody medikamentózního ukončení těhotenství při dodržení schváleného protokolu je 1,3–7,5 %. Pokud metoda selhala, je třeba, aby se pacientka rozhodla buďto pro ukončení těhotenství, a v takovém případě se k ukončení těhotenství použije jiná metoda, nebo pro pokračování těhotenství. Pokud se rozhodne pro pokračování v těhotenství, je nezbytné informovat pacientku o riziku malformací u novorozence, např. Moebiova syndromu (vrozené ochrnutí obličejového svalstva spojené s dalšími vadami) nebo syndromu vrozených konstrikcí.

Vzácnou komplikací je toxický nebo septický šok v důsledku infekce. Tyto infekce jsou způsobeny atypickými patogeny *(Clostridium sordellii* a *perfringens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus skupiny A).*

Současný stav v České republice

V České republice bylo použití přípravků obsahujících kombinaci mifepristonu a mispregnolu schváleno v r. 2013 (13). V rozhodnutích SÚKL i materiálech ministerstva zdravotnictví je deklarováno jejich použití k ukončení těhotenství do 63. dne (9. týden gravidity) od poslední menstruace, resp. do 49. dne (7. týden gravidity) u kombinace přípravků Mifegyne® a Mispregnol® (8–11, 13). Toto časové omezení u přípravků Mifegyne® a Mispregnol® ve srovnání s kombinací Medabon® patrně souvisí s nedoporučením vaginální aplikace přípravku Mispregnol®. V rozhodnutí ani v příbalových letácích není uvedena indikace k evakuaci děložní dutiny po missed abortion, evtl. k dokončení částečného spontánního potratu, přestože toto užití bylo v zahraničí úspěšně ověřeno a osvědčilo se (7, 14, 15). Aplikace léků obsahujících mifepriston a mispregnol je u nás vyhrazena pro lůžková gynekologická zařízení, předepsat je smí lékař se specializovanou způsobilostí v gynekologii a porodnictví (13).

Literatura

1. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (11): CD002855. doi: 10.1002/14651858.CD002855.pub4.

2. Spencer TE, Bazer FW. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. Front Biosci. 2002; 7: d1879–1898.

3. Mahajan DK, London SN. Mifepristone (RU486): a review. Fertil Steril. 1997; 68(6): 967–976.

4. Papp C, Schatz F, Krikun G, Hausknecht V, Lockwood CJ. Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU 486) on the endometrium. Early Pregnancy. 2000; 4(4): 230–239.

5. Schorge, John O, et al (2008). Williams Gynecology. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 9780071472579.

6. Adoni A, Palti Z, Milwidsky A, Dolberg M. (1982). The incidence of intrauterine adhesions following spontaneous abortion. Int J Fertil. 27(2): 117–118. PMID 6126446.

7. Tam WH, Lau WC, Cheung LP, Yuen PM, Chung TK. (2002). Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 9(2): 182–185. doi: 10.1016/S1074-3804 (05)60129-6. PMID 11960045.

8. Edukační materiál o bezpečném užívání a minimalizaci rizik při použití léčivých přípravků Mifegyne® a Mispregnol® ve znění schváleném Státním ústavem pro kontrolu léčiv ze dne 11. 11. 2013 a 16. 12. 2013.

9. Příbalová informace Mifegyne sp.zn. sukls129814/2012.

10. Příbalová informace Mispregnol Sp.zn. sukls145625/2013.

11. Příbalová informace Medabon Sp.zn. sukls162455/2009.

12. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest. 1997; 99(10): 2545–2553.

13. Vyjádření Ministerstva zdravotnictví k rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv o registraci přípravků s obsahem léčivé látky mifepriston a misoprostol ze dne 26.06.2013.

14. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM (2005). National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. N Engl J Med. 353(8): 761–769. doi: 10.1056/NEJMoa044064. PMID 16120856.

15. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, Mirembe F. (2005). A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. Obstet Gynecol. 106(3): 540–547.

Článok je prevzatý z
Prakt. lékáren. 2015; 11(1): 6–7

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.
REPROMEDA s. r. o.
Viniční 235, 615 00 Brno
pavel.travnik@email.cz