

Využití misoprostolu (prostaglandinu E1) při chirurgickém ukončení těhotenství v I. trimestru a v gynekologii

Dvořák V. jr.^{1,2}, Lubušský M.¹

¹ Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, s.r.o., Brno

SOUHRN

Dvořák V jr, Lubušský M. Využití misoprostolu (prostaglandinu E1) při chirurgickém ukončení těhotenství v I. trimestru a v gynekologii. Gyn Por 2019;3(5):300–302.

Misoprostol je syntetický analog prostaglandinu E1. Změkčuje děložní hrdlo a spouští stahy děložní svaloviny. V současnosti je běžně používán při farmakologickém ukončení těhotenství ve druhém a třetím trimestru. V nedávné době tento léčivý přípravek vzbudil pozornost v souvislosti s farmakologickým ukončením těhotenství do 49. dne amenorey (gestačního stáří). V České republice si mohou těhotné ženy zvolit farmakologickou metodu ukončení těhotenství od roku 2014. Tento přehledový článek se však zabývá možnostmi využití prostaglandinu E1 při chirurgickém ukončení těhotenství v I. trimestru a v gynekologii. V červnu letošního roku Státní ústav pro kontrolu léčiv schválil misoprostol k přípravě děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru (tudíž je v této indikaci „on-label use“). Pro jiné chirurgické výkony v gynekologii a porodnictví je nyní „off-label use“.

Klíčová slova: misoprostol, chirurgické ukončení těhotenství, příprava děložního hrdla, nežádoucí účinky

SUMMARY

Dvorak V Jr, Lubusky M. Possibilities of using misoprostol (prostaglandin E1) in surgical termination of pregnancy in the first trimester and in gynecology. Gyn Por 2019;3(5):300–302.

Misoprostol is synthetic analog of prostaglandin E1. Its function is cervical ripening and stimulation of uterine contractions. Nowadays is mostly used for termination of pregnancy in second and third trimester. This medicinal product has recently attracted attention in connection with the pharmacological termination of pregnancy till 49 days of amenorrhea (gestation age). In Czech Republic pregnant women can choose the pharmacological method of termination of pregnancy since 2014. This review article will describe the possibilities of using prostaglandin E1 in surgical termination of pregnancy in the first trimester and in gynecology. In June this year State Institute for Drug Control (SÚKL) has approved misoprostol for the preparation of the cervix prior the surgical termination of pregnancy during the first trimester (so it is “on-label use” at this indication). For other surgeries in gynecology and obstetrics it is now “off-label use”.

Key words: misoprostol, surgical termination of pregnancy, cervical preparation, side effects

LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MISOPROSTOL (PROSTAGLANDIN E1)

V ČR je nejužívanějším léčivým přípravkem s obsahem účinné látky misoprostol Mispregnol 400 mikrogramů tablety. Mezi hlavní indi-

kace uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics, SmPC) přípravku Misopregol 400 µg tablety patří:

- farmakologické ukončení vyvíjejícího se intrauterinního těhotenství, sekvenční použití v kombinaci s mifepristonem, maximálně do 49 dní trvání amenorey [5],
- příprava děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru [5].

Před výkonem by mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření (potvrzení nitroděložního těhotenství, datace těhotenství). Klientka by měla být poučena o povaze výkonu, specifických zákrech a anestezii. Obecně postupujeme jako při každém chirurgickém ukončení těhotenství.

Při užití misoprostolu se podává jedna perorální dávka 400 mikrogramů 3 až 4 hodiny před chirurgickým výkonem. S ohledem na riziko krvácení by měl být léčivý přípravek podán ve zdravotnickém zařízení. Po užití misoprostolu je nutné počítat i s možností potratu ještě před provedením chirurgického výkonu, pravděpodobnost je ovšem nízká.

Misoprostol je po perorálním podání rychle metabolizován, maximální hladiny dosahuje přibližně po 30 minutách. Pokud dojde ke zvracení do 30 minut od podání, doporučuje se užít perorálně novou tabletu.

V indikaci přípravy děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru by měl být misoprostol podán výhradně perorálně. Jakékoliv jiné užití (vaginální, bukalní, sublingvální) je v ČR „off-label use“ a zvyšuje všechna rizika související s touto metodou.

Rizika a nežádoucí účinky

Kardiovaskulární nežádoucí účinky jsou vzácné, ale velmi vážné. Při podání vysokých dávek vaginálně a intramuskulárně byly vzácně hlášeny vážné kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, hypotenze). Je tedy vhodné dbát zvýšené opatrnosti u pacientek s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění (například věk nad 35 let spolu s hypertenzí, obezitou, kuřáctvím či diabetem).

Infekce po výkonu jsou relativně častou komplikací (endometritida, zánětlivé pánevní onemocnění). Případy závažného, v některých případech fatálního, toxického a septického šoku při vaginálním či bukalním užití („off-label use“), byly hlášeny velmi vzácně.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (velmi časté – více než 10 % pacientek) patří gastrointestinální obtíže, jako nauzea,

zvracení, průjmy a křeče. Dále děložní kontrakce nebo křeče a vaginální krvácení.

Léčivý přípravek se nedoporučuje podávat ženám s malnutricí, jaterním selháním a renálním selháním. Mezi absolutní kontraindikace patří hypersenzitivita na misoprostol, jiné prostaglandiny nebo na jinou pomocnou látku, nepotvrzené těhotenství a podezření na ektopické těhotenství.

Úspěšnost umělého ukončení těhotenství v prvním trimestru se podle dostupných informací liší, četnost komplikací bývá většinou udávána do 1 % [6]. Podle SmPC se uvádí četnost selhání chirurgického ukončení těhotenství v prvním trimestru přibližně 2,3 % [5]. Z tohoto důvodu je doporučeno provést kontrolní vyšetření za 14–21 dní po výkonu. Pacientka by měla být poučena o pooperačním období, režimu a riziku selhání metody.

Při neúspěchu chirurgického výkonu a pokračování těhotenství by měla být klientka informována, že prenatální expozice misoprostolu je spojená s trojnásobně zvýšeným rizikem vrozených vad a malformací. V případě, že se klientka rozhodne v těhotenství pokračovat, je nutný informovaný souhlas pacientky, a je doporučeno podrobné zhodnocení morfologie plodu při ultrazvukovém vyšetření.

Při potvrzení ukončení těhotenství je vhodné doporučit pacientce antikoncepci.

Praktické využití

Podle SmPC je Misopregol určen pouze k přípravě děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v prvním trimestru („on-label use“). Příprava děložního hrdla by měla zjednodušit dilataci a celkově zkrátit délku výkonu. To může být s výhodou zejména u vyšších gestačních týdnů, kdy je mechanická dilatace děložního hrdla časově i technicky náročnější [4], nebo u mladých pacientek plánujících v budoucnu těhotenství.

Z medicínského hlediska lze však misoprostol použít k přípravě děložního hrdla i v jiných indikacích (nyní „off-label use“). Jedná se především o výkony, které jsou ve zdravotnických zařízeních prováděny v režimu ambulantní nebo jednodenní péče, ať už v celkové nebo lokální anestezii (**tabulka 1**):

- zavedení nitroděložního tělíska,
- instrumentální revize dutiny děložní při zamlklém těhotenství [7],
- diagnostická hysteroskopie,
- operační hysteroskopie [8].

Tabulka 1 Možnosti využití misoprostolu (prostaglandinu E1) k přípravě děložního hrdla před chirurgickými výkony v gynekologii a porodnictví

Zdravotní služba	Poskytovaná zdravotní péče			Podle SmPC
	Ambulantní	Jednodenní	Lůžková	
Porodnictví				
Chirurgické ukončení těhotenství v I. trimestru		ano	ano	„on-label use“
Gynekologie				
Zavedení nitroděložního tělíska	ano	ano		„off-label use“
Instrumentální revize dutiny děložní při zamlklém těhotenství		ano		„off-label use“
Diagnostická hysteroskopie	ano	ano		„off-label use“
Operační hysteroskopie	ano	ano		„off-label use“

SmPC – Souhrn údajů o přípravku, Summary of Product Characteristics

Zdroj: archiv autorů

Mezi výhody misoprostolu patří rychlé vstřebávání účinné látky a minimální interakce s jinými léčivými přípravky. Oproti antiprogesteronu (mifepristonu), který lze rovněž použít ve stejné indikaci, je výhodou nejen nižší cena, ale rovněž snazší způsob podání.

Nevýhodou je nutnost podání ve zdravotnickém zařízení 3–4 hodiny před výkonem. Klientka by se tudíž měla dostavit k výkonu s dostatečným časovým předstihem. To není na závalu, pokud je pacientka hospitalizována v lůžkovém zařízení, ale mohlo by to být pro ni diskomfortní, je-li chirurgický výkon prováděn v režimu ambulantní nebo jednodenní péče. Hlavní nevýhodou podání misoprostolu jsou jeho nežádoucí účinky. Nausea, zvracení, průjemy, křeče či krvácení jsou velmi časté a mohou lékaře i pacientky od použití přípravku odradit.

Společnost pro plánování rodičovství (The Society of Family Planning) nedoporučuje rutinní přípravu hrdla před ukončením těhotenství v prvním trimestru [6]. Doporučuje ale zvážit podání u žen, kde předpokládáme vyšší riziko spojené s dilatací hrdla. Například pacientkám ve vyšších týdnech těhotenství, u adolescentek a žen, kde očekáváme obtížnou dilataci [6].

Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) vydala schéma „Misoprostol-only Recommended Regimens 2017“, kde je schematicky vyjádřeno jeho samostatné využití [9] (indikace,

způsob podání i dávkování se mohou v jednotlivých státech lišit). V tomto schématu je zahrnuto i podání misoprostolu před chirurgickým ukončením těhotenství v prvním trimestru. Organizace FIGO si je vědoma nezastupitelné role misoprostolu v gynekologii a porodnictví, na druhou stranu ale uznává, že je zapotřebí dalších poznatků a studií ke stanovení optimálního využití tohoto léčivého přípravku [9].

ZÁVĚR

Syntetický analog prostaglandinu E1, misoprostol, nám může chirurgický výkon technicky usnadnit, ale přesvědčivá data o snížení komplikací po jeho užití chybí. Je tedy otázkou, zda výhody misoprostolu převažují nad jeho častými nežádoucími účinky a jestli je vhodné ho užívat při výkonech, kde je riziko komplikací i tak velmi malé.

Ošetřující lékař by měl individuálně zvážit, u které pacientky je jeho podání s výhodou. Klientku informovat o výhodách, možných nežádoucích účincích a organizačním hledisku (užití 3–4 hodiny před výkonem ve zdravotnickém zařízení). Léčivý přípravek by měl být podán podle přání klientky.

Teoretické možnosti využití misoprostolu (prostaglandinu E1) v gynekologii a porodnictví se neustále rozšiřují. K optimalizaci jeho praktického využití by měly přispět další studie.

LITERATURA

1. Český statistický úřad. Pohyb obyvatelstva – rok 2018, 21. 03. 2019 [online]. Dostupné na: <https://www.czso.cz/csu/czso/cri/pohyb-obyvatelstva-rok-2018>
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Potraty 2016, vydáno 2018 [online]. Dostupné na: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/potraty>
3. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990;76:129–135.
4. Tristan SB, Gilliam M. First trimester surgical abortion. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:151–159.
5. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku Mispregmol 400 mikrogramů tablety, datum revize textu 19. 6. 2019 [online]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0183205>
6. Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception* 2016;93:277–291.
7. Webber K, Grivell RM. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009954.
8. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, et al. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005998.
9. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:363–366.

MUDr. Vladimír Dvořák jr.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc,
Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, s.r.o., Brno
Vladimir.Dvorak@fnol.cz

Doručeno do redakce: 31. 10. 2019

Přijato po recenzi: 10. 11. 2019