

Farmakologické ukončení těhotenství v I. trimestru

MUDr. Petra Stražilová, MUDr. Veronika Durdová, MUDr. Tereza Kratochvílová, doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika

SOUHRN

Umělé ukončení těhotenství v I. trimestru lze provést v České republice farmakologickou nebo chirurgickou metodou. Farmakologická metoda je z medicínského hlediska bezpečnější a šetrnější, nicméně s ohledem na aktuální platnou legislativu a úhradové mechanismy je pro poskytující zdravotnická zařízení organizačně komplikované a v některých případech i nemožné tuto metodu pacientce nabídnout.

KLÍČOVÁ SLOVA

ukončení těhotenství • farmakologický potrat • první trimestr • mifepriston • misoprostol

SUMMARY

Strasilova, P., Durdova, V., Kratochvilova, T., Lubusky, M. Medical abortion in the 1st trimester

In the Czech republic the termination of pregnancy in the 1st trimester can be provided by medical or surgical method. From a medical point of view the medical method is safer and more considerate. However, with regard to legal aspects and reimbursement mechanisms for some medical facilities is very complicated or even impossible to offer medical method to the patients.

KEY WORDS

termination of pregnancy • medical abortion • 1st trimester • mifepriston • misoprostol

V České republice (ČR) lze ženě uměle ukončit těhotenství v I. trimestru, pokud o to písemně požádá, podle zvláštních předpisů.^(1, 2) Výkon lze provést farmakologickou nebo chirurgickou metodou. V současnosti jsou v ČR registrovány dvě farmakologické metody pro ukončení těhotenství v I. trimestru (do 49., resp. 63. dne sekundární amenorey), registrované léčivé přípravky pro druhou z nich (do 63. dne) však nejsou t. č. v ČR k dispozici. Léčivé přípravky pro první metodu (do 49. dne) jsou v ČR k dispozici od června roku 2014 (Obr. 1, 2).^(3, 4, 5, 6)

HISTORICKÝ PŘEHLED

Farmakologická metoda byla poprvé schválena ve Francii v roce 1988.⁽⁷⁾ Postupně byla schválena v dalších zemích (Tab. 1).⁽⁷⁾ V žádné zemi nedošlo k nárůstu celkového počtu umělých ukončení těhotenství, jen k postupnému nárůstu podílu farmakologické metody oproti chirurgické a přesunu ukončování těhotenství do nižších týdnů.^(8, 9) Z medicínského hlediska jde o bezpečnější a šetrnější variantu ukončení těhotenství.

VOLBA METODY

Farmakologické ukončení těhotenství je plnohodnotnou variantou k chirurgickému ukončení těhotenství. Volbu

konkrétní metody na základě rozhodnutí žadatelky posuzuje a schvaluje lékař. Informace o postupu ukončení těhotenství farmakologickou metodou jsou součástí balení léčivých přípravků. Pacientce musí být vydána bezpečnostní karta, která je rovněž součástí balení léčivého přípravku. Před použitím přípravků k farmakologickému ukončení těhotenství je doporučeno prostudovat souhrn údajů o přípravcích (SmPC, Summary of Product Characteristics) obsahujících účinné látky mifepriston a misoprostol (Obr. 3–6).^(3, 4, 5, 6)

Výhody a nevýhody farmakologické vs. chirurgické metody zobrazuje Tab. 2.

SELHÁNÍ METODY, KOMPLIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Selhání metody

- pokračující těhotenství (cca 1–2 %)

Pravděpodobně v důsledku individuální nevnímavosti na účinné látky. Při nezdařeném pokusu o farmakologické ukončení těhotenství by proto pacientce měla být doporučena chirurgická revize dutiny děložní. V případě rozhodnutí pacientky v těhotenství pokračovat je nutné pacientku podrobně informovat o možném riziku abnormálního vývoje plodu. Doporučeno je podrobné zhodnocení morfologie plodu při ultrazvukovém vyšetření se zvláštní pozorností věnovanou končetinám plodu, nutný je informovaný souhlas pacientky.

Komplikace vyžadující následnou léčbu ve zdravotnickém zařízení poskytujícím zdravotní služby formou lůžkové péče

- kontrakce dělohy nebo křeče vyžadující observaci na lůžku po podání misoprostolu (cca 5 %)
- krvácení vyžadující chirurgickou revizi dutiny děložní (cca 1 %)
- perzistence reziduální těhotenské tkáně v dutině děložní vyžadující chirurgickou intervenci (cca 1 %)

Nežádoucí účinky po podání misoprostolu

- kontrakce dělohy nebo křeče
- gastrointestinální (nevolnost, zvracení, průjem)

ČASTO KLADENÉ OTÁZKY

Jaké těhotenství lze ukončit?

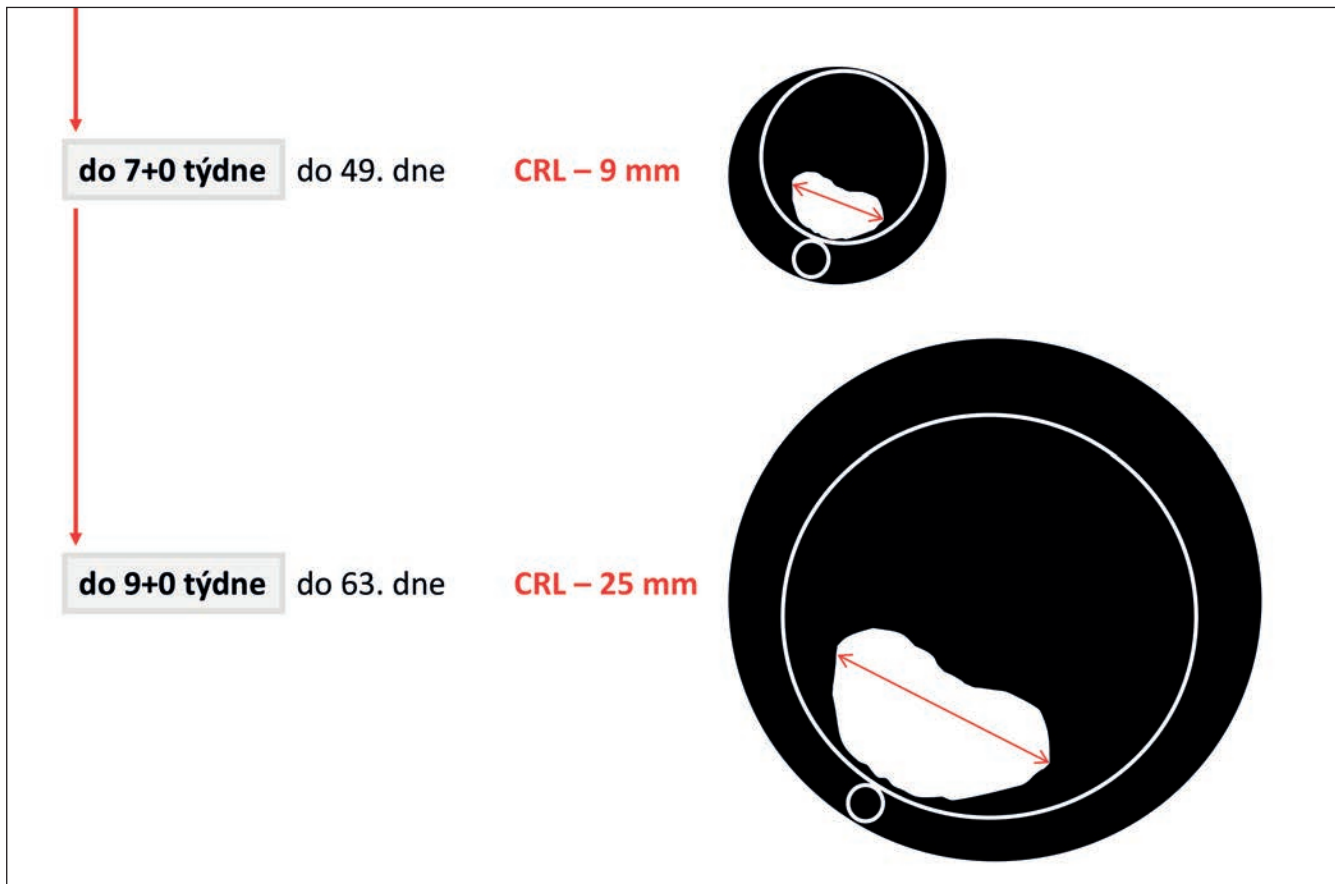
Nitroděložní prosperující těhotenství, do 49. dne amenorey (Obr. 1, 2).^(3, 4, 5, 6)

Lze ukončit vícečetné těhotenství?

Léčivé přípravky nejsou registrovány v této indikaci.^(3, 4, 5, 6)

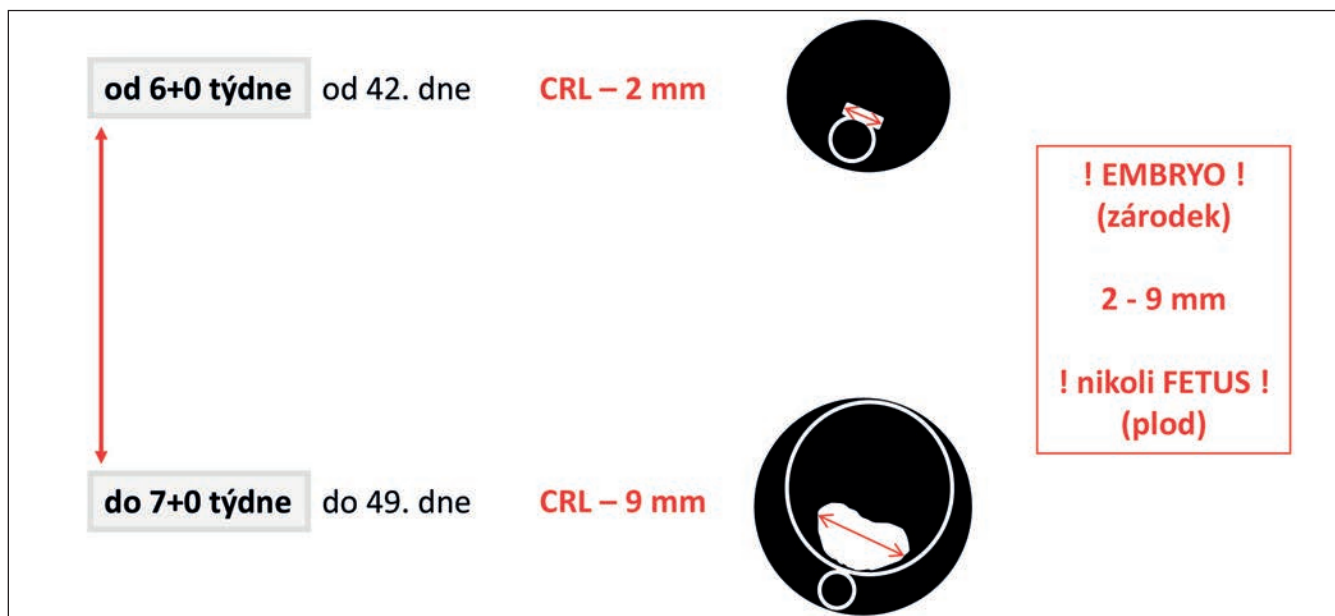
Účinné látky?

Kombinace účinných látek mifepriston a misoprostol (Obr. 7, 8).^(10, 11, 12)



Obr. 1 Určení gestačního stáří těhotenství podle ultrazukové biometrie

Farmakologické ukončení těhotenství je možné pouze u jednoznačně potvrzeného nitroděložního těhotenství (ultrazukovým vyšetřením včetně biometrie, která možná exaktní stanovení gestačního stáří = datace těhotenství).
CRL (crown-rump length) – temenokostrční délka.



Obr. 2 Diagnostika nitroděložního prosperujícího těhotenství při ultrazukovém vyšetření

Nitroděložní prosperující těhotenství lze při ultrazukovém vyšetření diagnostikovat až přítomností pulzace krevního oběhu u embrya velikosti 2 mm. „Umělé přerušení“ na žádost pacientky lze pouze prosperující těhotenství, protože v opačném případě se jedná o spontánní potrat a zdravotní výkon by měl být pacientce hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zdaleka ne u všech pacientek však lze diagnostikovat nitroděložní prosperující těhotenství již při první návštěvě ve zdravotnickém zařízení, ve kterém pacientka žádá o „umělé přerušení těhotenství“, a tudíž není ani možné výkon ihned provést.

CRL (crown-rump length) – temenokostrční délka

Tab. 1 Schválení farmakologického ukončení těhotenství v I. trimestru v jednotlivých zemích⁽⁷⁾

| Rok schválení | Země |
|---------------|--|
| 1988 | Francie, Čína |
| 1991 | Velká Británie |
| 1992 | Švédsko |
| 1999 | Rakousko, Belgie, Dánsko, Finsko, Německo, Řecko, Island, Izrael, Lucembursko, Holandsko, Španělsko, Švýcarsko |
| 2000 | Norsko, Tchaj-wan, Tunisko, USA |
| 2001 | Nový Zéland, Jihoafrická republika, Ukrajina |
| 2002 | Bělorusko, Georgie, Indie, Lotyšsko, Rusko, Srbsko, Vietnam |
| 2003 | Estonsko |
| 2004 | Guyana, Moldávie |
| 2005 | Albánie, Maďarsko, Mongolsko, Uzbekistán |
| 2006 | Kazachstán |
| 2007 | Arménie, Kyrgyzstán, Portugalsko, Tádžikistán |
| 2008 | Rumunsko, Nepál |
| 2009 | Itálie, Kambodža |
| 2010 | Zambie |
| 2011 | Ghana, Mexiko, Mosambik |
| 2014 | Česká republika |

Tab. 2 Porovnání farmakologické a chirurgické metody umělého ukončení těhotenství v I. trimestru

| | Farmakologická metoda | Chirurgická metoda |
|-----------------|-----------------------|--|
| výhody | bezpečnější šetrnější | kratší trvání zákroku |
| nevýhody | déletrvající krvácení | nutnost předoperačního vyšetření delší interval od žádosti k zákroku nutnost celkové anestézie riziko poranění dělohy |

Jak je lze získat a kdo může poskytovat?

Podle rozhodnutí SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) mohou být přípravky k farmakologickému končení těhotenství vydány na základě lékařského předpisu předepsaného lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru gynekologie a porodnictví, a to pouze poskytovateli zdravotních služeb poskytujícímu zdravotní služby formou lůžkové péče. Přípravky mohou být vydány zdravotnickému zařízení (ZZ) na základě vystavení žádanky (ne receptu). Přípravky jsou podávány pacientce přímo ve ZZ.⁽¹³⁾

Cena?

Cenu za provedení umělého ukončení těhotenství v I. trimestru na žádost pacientky si stanovuje ZZ individuálně bez legislativního omezení. Nicméně, cena za chirurgickou i farmakologickou metodu by měla být srovnatelná, tak aby při rozhodování o volbě metody bylo preferováno především hledisko medicínské.

Úhrada zdravotní indikace?

Farmakologická metoda ukončení těhotenství v I. trimestru nemá v současné době v ČR stanoven mechanismus úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění.^(10, 11, 14, 15, 16)

Prevence RhD aloimunizace?

Prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen se provádí podle doporučení České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.⁽¹⁷⁾

ZÁVĚR

Zdravotnické zařízení provádějící farmakologické ukončení těhotenství v I. trimestru by si mělo vypracovat vlastní metodický postup v souladu s platnou legislativou, souhrnem údajů o přípravcích a doporučením odborné společnosti. Příklad viz Obr. 9

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Edukční materiály jsou převzaty se souhlasem firmy NordicPharma.

Farmakologické ukončení těhotenství do 63. dne amenorey (gestačního stáří)

METODICKÝ POKYN

České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPPS)

České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP)

Obr. 3 Metodický pokyn České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
Česká gynekologie, 2014, 79, č. 2.⁽³⁾

Mifegyne®

Mispregnol®

**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)

Obr. 4 Edukační materiál schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv⁽¹⁸⁾

BEZPEČNOSTNÍ KARTA

Jméno pacientky: _____

JESTLIŽE VE KTERÉMKOLI OKAMŽIKU Vás bude cokoli znepokojovat nebo pokud se u Vás vyskytnou následující stavy:

- **horečka** trvající déle než 24 hodin, zimnice nebo třesavka,
- **silné bolesti břicha**, které přetrvávají i přes užívání léků k úlevě od bolesti,
- významné a přetrvávající **abnormální krvácení** (spotřeba více než 2 hygienických vložek za hodinu po dobu delší než 2 hodiny),
- **pocit na omdlení (mdloba)**, nebo pokud máte jakékoli dotazy,

kontaktujte nebo navštivte, prosím, předepisujícího lékaře nebo centrum, kde Vám byl přípravek předepsán:

Jméno lékaře: _____

 _____

 _____

Dostavte se do ordinace ke kontrolnímu vyšetření dne:

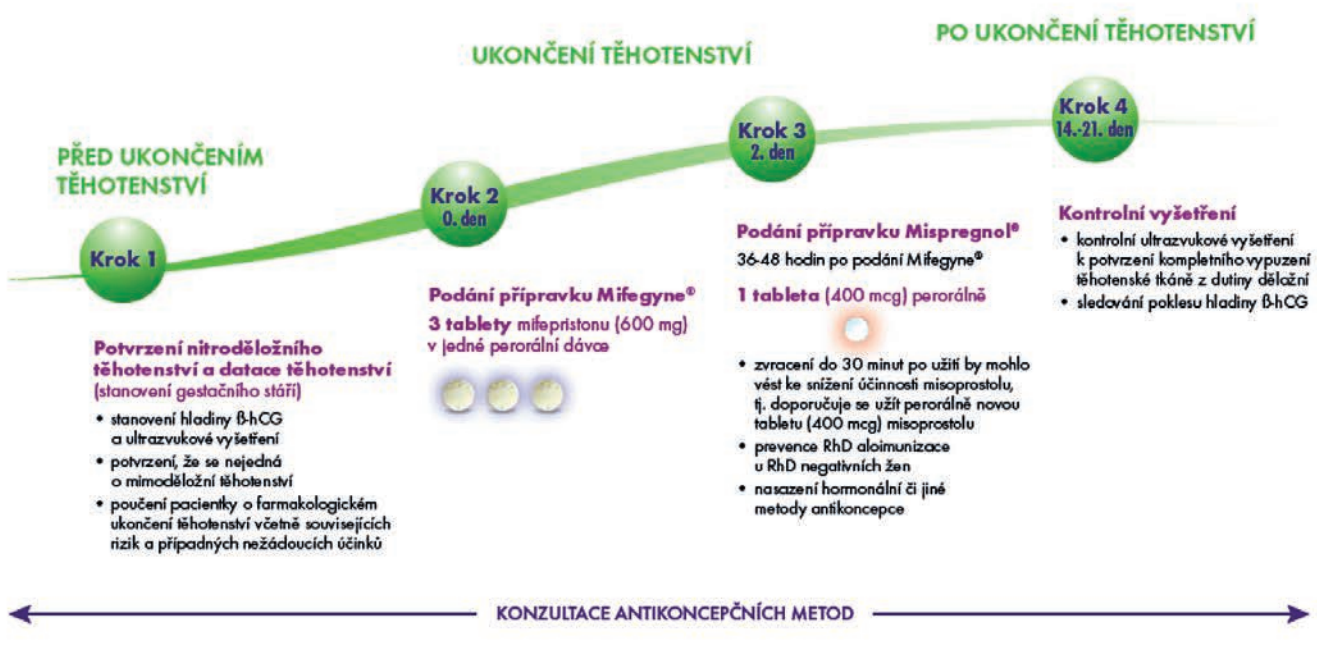
_____ / _____ / _____ v _____ h _____

Doporučujeme, abyste až do kontrolního vyšetření necestovala příliš daleko od zdravotnického zařízení (např. necestovala do zahraničí), abyste v případě nutnosti byla v dosahu zdravotní péče.

Obr. 5 Bezpečnostní karta pro pacientku⁽³⁾



Farmakologické ukončení těhotenství s použitím léčivých přípravků Mifegyne® (mifepristonum) a Mispregno1® (misoprostolum) do 49 dní amenorey.



Obr. 6 Edukační materiál pro pacientku

mifepriston antiprogesteron + misoprostol prostaglandin E1

Obr. 7 Účinné látky mifepriston a misoprostol^(3, 4, 5, 6, 10, 11)

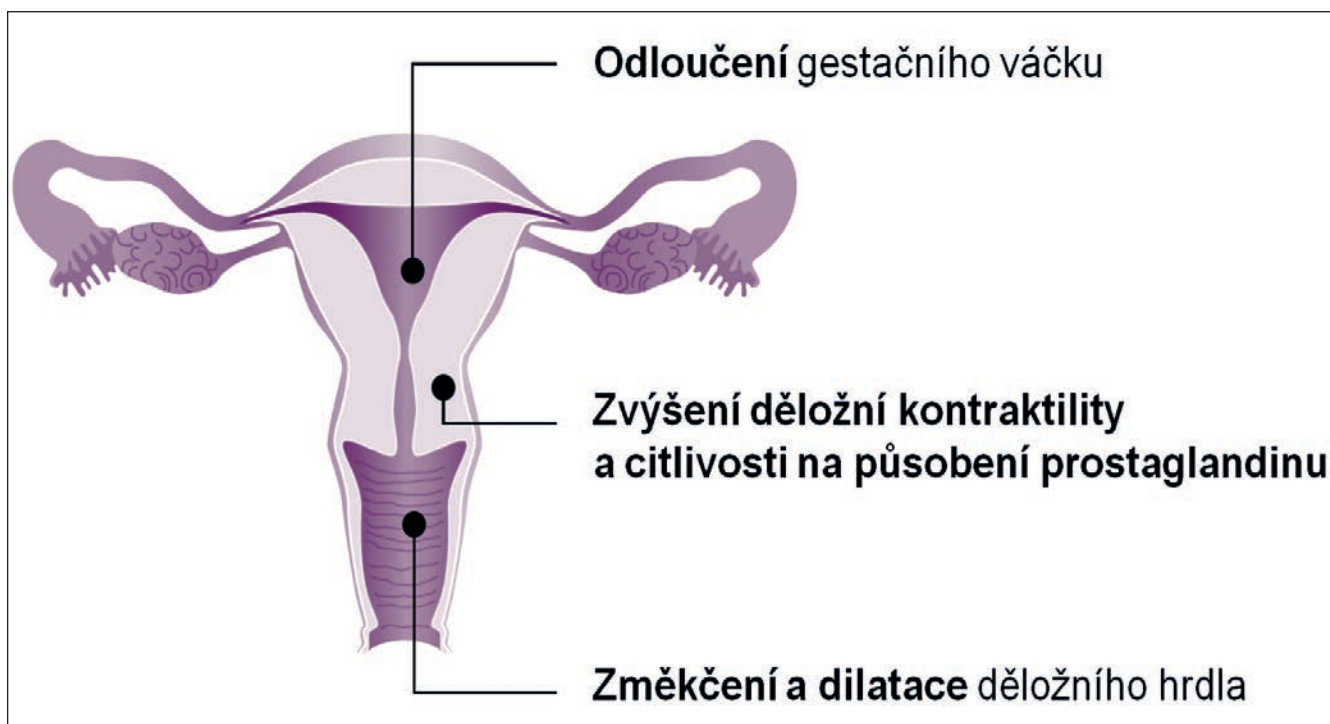
K farmakologickému ukončení těhotenství se používá kombinace dvou léčivých přípravků. Podání je možné v několika dávkovacích schématech podle konkrétního přípravku dostupného na trhu a řídí se souhrnem údajů o přípravcích (SmPC):

- mifepriston v rozmezí 200–600 mg perorálně;
- misoprostol v rozmezí 400–800 mcg perorálně nebo vaginálně (podle typu přípravku).

Rozmezí dávkování je stanoveno nejnižší možnou účinnou dávkou a nejvyšší možnou doporučenou dávkou s ohledem na výskyt možných nežádoucích účinků.

Tato metoda ukončení těhotenství je vhodná pro většinu žen. Vzhledem k podání prostaglandinového přípravku je nutné respektovat obecně platné kontraindikace podání:

- známá alergie na prostaglandiny,
- silné astma nekontrolované léčbou,
- dědičná porfyrie,
- chronická porucha funkce nadledvin,
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.



Obr. 8 Účinek mifepristonu na dělohu⁽¹⁹⁾

Umělé přerušení těhotenství

na žádost pacientky farmakologickou metodou, nepřesahuje-li těhotenství sedm týdnů

Metodický postup

Farmakologické ukončení těhotenství je plnohodnotnou variantou k chirurgickému ukončení těhotenství, volbu konkrétní metody na základě rozhodnutí žadatelky posuzuje a schvaluje lékař.

V souladu se schválením podávání léčivých přípravků obsahujících účinné látky misoprostol a mifepriston řeší tento pokyn pouze možnost ukončení těhotenství **do 49. dne sekundární amenorey** (dle užitého léčivého přípravku dostupného na trhu).

Farmakologické ukončení těhotenství je možné **pouze u jednoznačně potvrzeného nitroděložního těhotenství** (ultrazvukovým vyšetřením včetně biometrie, která umožní exaktní stanovení gestačního stáří = datace těhotenství).

Těhotenství lze tudíž ukončit pouze v intervalu **od 42. do 49. dne amenorey (od 6 týdnů + 0 dnů do 7 týdnů + 0 dnů)**, dle ultrazvukové biometrie je **temeno-kostrční délka embrya 2–9 mm** (crown-rump length, CRL), pozn. jedná se zárodek (embryo), nikoli plod (fetus).

Informace o postupu ukončení těhotenství farmakologickou metodou jsou součástí balení léčivých přípravků, pacientce musí být vydána **bezpečnostní karta**, která je rovněž součástí balení léčivého přípravku.

Před použitím přípravku k farmakologickému ukončení těhotenství je doporučeno prostudovat souhrn údajů o přípravcích (SmPC) obsahujících účinné látky mifepriston (**Mifegyne®**) a misoprostol (**MisopregnoI®**).

Podle rozhodnutí SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) mohou být přípravky k farmakologickému ukončení těhotenství vydávány na základě lékařského předpisu předepsaného lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru gynekologie a porodnictví, a to pouze poskytovateli zdravotních služeb poskytujícímu zdravotní služby formou lůžkové péče, **přípravky mohou být vydávány zdravotnickým zařízením (ZZ) na základě vystavení žádanky (ne receptu), přípravky jsou podávány pacientce přímo ve ZZ ambulantně.**

Selhání metody je vzácné (1–2 % případů). Při nezdařeném pokusu o farmakologické ukončení těhotenství je pacientce doporučena chirurgická revize dutiny děložní. V případě rozhodnutí pacientky v těhotenství pokračovat je nutné pacientku podrobně informovat o možném riziku abnormálního vývoje plodu. Doporučeno je podrobné zhodnocení morfologie plodu při ultrazvukovém vyšetření, nutný je informovaný souhlas pacientky.

Metodický postup

1. výkon organizuje a provádí Centrum fetální medicíny (PGK-FETM)
2. **potvrzení nitroděložního těhotenství** a datace těhotenství ultrazvukovým vyšetřením (**CRL 2–9 mm**)
3. poučení pacientky o farmakologickém ukončení těhotenství včetně souvisejících rizik a případných nežádoucích účinků
4. doplnění písemné „**žádosti o umělé přerušení těhotenství**“
5. doplnění „**Informovaného souhlasu pacienta** s UMĚLÝM PŘERUŠENÍM TĚHOTENSTVÍ na žádost pacientky farmakologickou metodou nepřesahuje-li těhotenství 7 týdnů“
6. **přímá úhrada pacientkou** před provedením výkonu
7. zjištění event. vyšetření **RhD krevní skupiny pacientky** (se zahájením výkonu není nutné čekat na výsledek vyšetření)
8. při RhD negativní krevní skupině pacientky se provádí **prevence RhD aloimunizace** podáním imunoglobulinu (Ig) G anti-D v dávce alespoň 100 mcg intramuskulárně (Rhesonativ inj 1ml á 125 mcg – 625 IU, podání větší dávky není chybou), IgG anti-D by měl být podán nejpozději do 72 hodin od zahájení výkonu
9. součástí protokolu je **podávání analgetik**, všem pacientkám by měla být nabídnuta analgetická léčba již v první fázi výkonu, nejčastěji doporučenou skupinou jsou nesteroidní antiflogistika, **cca 1 hodinu před podáním léčivého přípravku** s obsahem účinné látky misoprostol (MisopregnoI®) je vhodné podat profylakticky léčivý přípravek s obsahem účinné látky ibuprofen 800 mg (**Brufen®** 2 tbl á 400 mg) v jedné perorální dávce
10. pacientce je vydána **bezpečnostní karta**, která je součástí balení léčivého přípravku (obsahuje údaje o referenčním kontaktu a předepisujícím centru, které by pacientka mohla využít v případě potíží po zákroku)
11. **0. den** – podání léčivého přípravku s obsahem účinné látky mifepriston 600 mg (Mifegyne® 3 tbl á 200 mg) v jedné perorální dávce, následně pacientka zůstává po dobu 1 hodiny v blízkosti zdravotnického zařízení (ZZ) z důvodu možného nežádoucího účinku,
12. při podání přípravku s obsahem účinné látky mifepriston (**Mifegyne®**) doplnění „hlášení potrátu“
13. **2. den** – odstupem 36–48 hodin podání léčivého přípravku s obsahem účinné látky misoprostol 400 mcg (MisopregnoI® 1 tbl á 400 mcg) perorálně, následně pacientka opět zůstává po dobu 1 hodiny v blízkosti ZZ z důvodu možného nežádoucího účinku nebo možnosti rychlého vypuzení těhotenské tkáně (zvracení do 30 minut po užití tablety by mohlo vést ke snížení účinnosti, tj. doporučuje se užít perorálně novou tabletu),
14. při podání přípravku s obsahem účinné látky misoprostol (**MisopregnoI®**) lze zvážit **nasazení hormonální či jiné metody antikoncepce**
15. **14.–21. den** – s odstupem 14–21 dnů od podání přípravku s obsahem účinné látky mifepriston (**Mifegyne®**) je provedeno **kontrolní ultrazvukové vyšetření** k potvrzení kompletního vypuzení těhotenské tkáně z dutiny děložní (event. lze sledovat pokles hladiny lidského choriového gonadotropinu v séru)

Obr. 9 Metodický postup umělého přerušení těhotenství na žádost pacientky farmakologickou metodou, nepřesahuje-li těhotenství 7 týdnů
Centrum fetální medicíny, Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Literatura

1. **ČESKO.** Předpis č. 66/1986 Sb., Zákon České národní rady o umělém přerušení těhotenství. Sbirka zákonů České republiky.
2. **ČESKO.** Předpis č. 75/1986 Sb., Vyhláška, kterou se provádí zákon č. 66/1986 Sb., o umělém přerušení těhotenství. Sbirka zákonů České republiky.
3. **Metodický pokyn ČGPS ČLS JEP.** Farmakologické ukončení těhotenství do 63. dne amenorey (gestačního stáří). Čes Gynek, 2014, 78, č. 2, s. 240–241.
4. **WHO.** Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. World Health Organisation, Second edition, 2012, ISBN 978-92-4-154843-4.
5. **Good practice guidelines. Medical termination of Pregnancy, Haute Autorité de Santé, 2010.**
6. *The Care of Women Requesting Induces Abortion (Evidence-based Clinical Guideline Number 7).* Royal College of Obstetrics and Gynecologists UK, November 2011.
7. **FIALA, CH., CAMERON, S., et al.** Early medical abortion, a practical guide for healthcare professional. Editions de Santé, 2012, ISBN 978-2-86411-268-6.
8. **JONES, RK., HENSHAW, SK.** Mifepristone for Early Medical Abortion: Experiences in France, Great Britain and Sweden. Perspectives on Sexual and Reproductive Health, 2002, 34, p. 154–161.
9. **National Institute Of Health and Welfare.** Induced abortions in the Nordic countries 2011. www.socialstyrelsen.se.
10. **SÚKL.** Souhrn údajů o přípravku, Mifegyne 200 mg tablety.
11. **SÚKL.** Souhrn údajů o přípravku, Misopregmol 400 mikrogramů tablety.
12. **SÚKL.** Souhrn údajů o přípravku Medabon. Kombinované balení tablety 200 mg mifepristonu a 4 vag. tablet 0,2 mg misoprostolu.
13. **SÚKL.** Informace o registraci přípravků určených k umělému ukončení těhotenství Mifegyne, Misopregmol (25. 6. 2013), Medabon (27. 6. 2013) a rozhodnutí o zařazení do kategorie: výdej pouze na lékařský předpis s omezením.
14. **ČESKO.** Předpis č. 273/2015 Sb., Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2016. Sbirka zákonů České republiky.
15. **ČESKO. Předpis č. 350/2015 Sb., Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů.** Sbirka zákonů České republiky.
16. **ČESKO.** Předpis č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Sbirka zákonů České republiky.
17. **Doporučení k provádění prevence RhD aloimmunizace u RhD negativních žen.** Čes Gynek, 2013, 78, s. 132–133.
18. **Edukační materiál o bezpečném užívání a minimalizaci rizik při použití léčivých přípravků Mifegyne® a Misopregmol® (ve znění schváleném Státním ústavem pro kontrolu léčiv ze dne 11. 11. 2013 a 16. 12. 2013).**
19. **GEMZELL-DANIELSON, K., FIALA, CH., et al.** Medical abortion beyond the 1st trimester including fetal death in utero, a practical guide for healthcare professional. Editions de Santé, 2015, ISBN 978-9553002-0-6.

e-mail: petra.strasifova@fnol.cz