

# медикаментозный аборт-2013

Мифепристон-200 — выбор, основанный на доказательствах



Авторы: Галина Борисовна Дикке, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Наталья Хрипко

Искусственное прерывание беременности по-прежнему остаётся наиболее часто выполняемым вмешательством в акушерстве и гинекологии, как в мире (по оценкам экспертов, 46 млн в год), так и в России (около 1 млн). До сих пор в мире 22 млн абортов выполняют небезопасными способами, ежегодно лишая жизни 47 000 женщин и оставляя инвалидами ещё 5 млн. И это при том, что ещё в 1988 году у акушеров-гинекологов в руках оказался метод, на который возлагали большие надежды по снижению показателя материнской смертности — медикаментозный аборт с применением мифепристона и простагландина. Сегодня уже более 40 стран приняли для себя эту методику<sup>1</sup>. А что же Россия? В нашей стране медикаментозный аборт применяют с 1998 года, но до сих пор его доля в общем показателе прерывания нежелательной беременности составляет не более 10%.

Учитывая особую значимость препаратов для прерывания нежеланной беременности в связи с их высокой востребованностью, эффективностью и безопасностью, в 2004 году ВОЗ включила мифепристон и мизопростол в перечень основных необходимых лекарственных средств (14th Model List of Essential Medicines)<sup>2</sup>.

Научные исследования и клинический опыт, накопленный в течение 25 лет, дали возможность пересмотреть ряд позиций в отношении режимов применения препаратов, оптимальных сроков беременности, а также касательно ведения пациенток в восстановительный период. Эксперты Королевского и Американского обществ акушеров-гинекологов (RCOG и ACOG) и ВОЗ в 2011–2012 годах разработали обновлённые клинические протоколы медикаментозного прерывания нежеланной беременности (табл. 1).

Учитывая высокий и, в первую очередь, практический интерес российских специалистов к этому вопросу, предлагаем вниманию наших читателей дайджест наиболее значимых зарубежных публикаций, составивших доказательную базу для такого пересмотра.

Снижаем дозу:  
есть основания!

Первые клинические исследования по выбору дозировки мифепристона проводили с использованием доз от 200 до 800 мг. Эффективность метода без использования простагландинов была определена в диапазоне 63–87%. При дозировке выше 600 мг или при введении повторных доз увеличения эффективности не наблюдали<sup>3,4,5</sup>.

Согласно исследованиям, сочетание мифепристона с мизопростолом показало большую эффективность, чем применение одного мифепристона (ОР 3,76; 95% ДИ 2,3–6,15)<sup>6</sup>. В связи с этим для достижения приемлемого клинического результата была разработана комбинированная схема: к разовой дозе 600 мг мифепристона добавили простагландин. Именно по такому сценарию стали работать специалисты всех стран, где препарат был разрешён для медикаментозного аборта (например, Франция, США), за исключением Китая.

Низкие дозы мифепристона, применяемые дробно (по 50 мг, суммарная доза — 150 мг), также показали доста-



точную эффективность, и именно в такой модификации метод применяют в Китае. Кроме того, исследователи выявили некоторые преимущества одной дозы (концентрации кортизола и пролактина быстрее восстанавливались у женщин, получивших меньшую дозу мифепристона)<sup>7,8</sup>.

Тем не менее в обзоре С. Fiala 2006 года<sup>9</sup> было справедливо отмечено, что «...первоначальной основной задачей при введении медикаментозного аборта в клиническую практику был поиск определённого **эффективного** режима, а значит, дозы мифепристона и простагландинов, возможно, были выше, чем необходимо». Именно поэтому дальнейшие исследования были сосредоточены на двух аспектах: сокращении дозы мифепристона и уменьшении побочных эффектов метода.

Метаанализ 2009 года, охвативший четыре рандомизированных клинических испытания (3482 пациенток, беременность в сроках до 63 дней), подвёл итог 15-летнему изучению различных схем назначения мифепристона для медикаментозного аборта. Именно в этом масштабном метаанализе было показано отсутствие достоверной разницы частоты неудач при сравнении доз 200 и 600 мг (ОР 0,4%; 95% ДИ 0,3–1%)<sup>10</sup>. Увеличение частоты продолжающейся беременности (но не более 1%) в этих исследованиях было обусловлено только разницей в сроках беременности у пациенток, а не дозой мифепристона. И вот что интересно: замена орального пути введения мизопростола на сублингвальный, буккальный или вагинальный уравнивает результаты эффективности в этих сроках.

Продолжая тему доказательности, в базе Кокрейна за несколько лет можно найти несколько рандомизированных клинических испытаний (последнее — в 2011 году) и мета-

анализы, где чётко показано, что результативность метода составляет 96–98% **независимо от введённой дозы мифепристона** (ОР 1,07; 95% ДИ 0,87–1,32)<sup>11</sup>. Именно это послужило основанием к пересмотру рекомендаций по выбору минимально необходимой эффективной дозы, и она оказалась равна 200 мг. В настоящее время такой режим рекомендован к использованию в клинической практике всех стран Европы и США<sup>12,13</sup>, а сравнительные исследования эффективности доз 200 и 600 мг больше не проводят ввиду неоспоримости полученных доказательств.

## Во всём ли постоянство?

В отличие от мифепристона, дозы и пути введения мизопростола не признаны константой и зависят от срока прерываемой беременности. В период регистрации медикаментозного аборта и препаратов для его выполнения максимальным сроком прерывания беременности этим методом считали 7 нед (до 49 дней аменореи); при этом использовали 400 мкг мизопростола, вводимого внутрь. Попытки применить тот же режим для прерывания беременности в больших сроках продемонстрировали меньшую действенность метода. Например, об этом говорят данные ЕМЕА (2007)<sup>14</sup>, демонстрирующие сниженный эффект приёма мизопростола внутрь в сроках гестации 50–63 дня. Это обусловлено особенностями фармакокинетики препарата: пиковая концентрация достигается через 12 мин, период полувыведения составляет 20–40 мин, а следовательно, клиническое действие мизопростола длится недолго.

Следующим шагом вполне обоснованно стало изучение способов пролонгирования сроков действия мизопростола. Выяснилось, что сублингвальный приём увеличивает пиковую концентрацию действующего вещества в крови, а вагинальный — способствует более медленному её снижению; соответственно, оба пути введения увеличивают результативность методики. Проведённые исследования доказали, что пероральный приём мизопростола менее действенен, чем вагинальный (ОР 3,0; 95% ДИ 1,44–6,24), а сублингвальное и трансбуккальное введение обладают одинаковым клиническим эффектом по сравнению с вагинальным<sup>6</sup>.

Чаще, чем при внутривлагалищном введении, во время перорального приёма мизопростола отмечали побочные действия в виде тошноты и диареи (два исследования, ОР 1,13; 95% ДИ 1,0–1,25; ОР 1,80; 95% ДИ 1,49–2,18 соответственно)<sup>6</sup>. Успешным оказалось и введение повторных доз через 3 ч для повышения действенности метода в поздние сроки гестации (эффективность 95,4–98,5%, снижение числа пролонгированных беременностей с 1,5% до 0,1% по сравнению со стандартной разовой дозой мизопростола)<sup>15</sup>, однако преимуществ повторных доз в I триместре не было выявлено.

Таким образом, изучение различных типов простагландинов, доз, кратности и путей введения мизопростола привело к разработке новых схем медикаментозного аборта в зависимости от сроков беременности, и результат проведённой работы отражён в клинических рекомендациях RCOG (2011), ACOG (2011) и ВОЗ (2012)<sup>1,11,12</sup>. В настоящее время медикаментозный аборт доступен во всех сроках беременности, разрешённых законом в тех странах, где зарегистрированы мифепристон и мизопростол (табл. 2), а рекомендованной единственной дозой мифепристона во всех сроках (до 22 нед) считают 200 мг. Кратность применяемой дозы простагландина (мизопростола) варьирует в зависимости от срока беременности.

Эффективность медикаментозного аборта с использованием рекомендованных схем достигает 98,9%, что отмечено в Руководстве ВОЗ 2012 года<sup>1</sup>. При анализе ранее опубликованных литературных источников следует

учитывать, что разница приводимых в них сведений о результативности метода зависит от многих факторов, таких как использованные режимы, применённые простагландины, а также сроки прерываемой беременности.

## Равнение на безопасность!

Медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопростола отличается высоким уровнем безопасности, что продемонстрировано клиническими испытаниями с высоким уровнем доказательности. Комплексное изучение токсичности, проведённое в исследованиях на лабораторных животных ещё до утверждения мифепристона, не выявило ближайших или отсроченных побочных эффектов в течение 1–6 мес после введения препарата<sup>16</sup>. Безопасность однократного использования мифепристона у людей была подтверждена в большом исследовании на примере 16 173 случаев медикаментозного аборта<sup>4</sup>. Отсутствие рисков при долгосрочном применении подтверждено целым рядом исследований, где препарат назначали в рамках терапии других состояний, включая миому матки, эндометриоз, рак молочной железы и менингиому<sup>17–21</sup>.

[ Рекомендованной дозой мифепристона для выполнения медикаментозного аборта во всех разрешённых сроках гестации (до 22 нед) считают 200 мг. ]

И всё же основным критерием оценки безопасности аборта служит уровень материнской смертности. В целом Агентством FDA зарегистрировано 14 случаев материнской смертности после медикаментозного аборта из 1,52 млн выполненных к 2011 году<sup>22</sup> прерываний беременности этим методом в США, что составило 0,0009% (или 0,9 на 100 000 вмешательств) — достаточно низкий показатель, если учесть, что при использовании дилатации и кюретажа он в 3,3 раза выше (3 на 100 000).

Частота осложнений после медикаментозного аборта в среднем составля-

ет 5% (0,2–7,2%); из них примерно 3% требуют в дальнейшем вакуумной аспирации. С другой стороны, этот метод не ассоциирован с травматическим повреждением матки, её шейки и эндометрия, риском анестезиологического пособия, а также инфекционными осложнениями (0,5%).

При использовании медикаментозного аборта независимо от гестационного срока в последующем отсутствует риск внематочной беременности (ОР 1,04; 95% ДИ 0,76–1,41), спонтанного аборта (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,05), преждевременных родов (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,18) или маловесности новорождённого (ОР 0,82; 95% ДИ 0,61–1,11)<sup>23</sup>.

В настоящее время не существует также достоверных статистических данных о связи аборта с бесплодием, раком молочной железы и шейки матки. В 2004 году авторитетный журнал The Lancet опубликовал результаты метаанализа 53 эпидемиологических исследований, в которых приняли участие 83 000 женщин с раком груди из 16 стран. Исследователи не нашли подтверждения взаимосвязи аборта с раком груди (ОР 0,93; 95% ДИ 0,89–0,96)<sup>28</sup>. Что касается вторичного бесплодия, то оно возникает лишь вследствие тяжёлых инфекций, в том числе передаваемых половым путём (например, хла-

мидийной). Прерывание беременности в условиях клиники, напротив, не приводит к утрате фертильности (эти выводы справедливы как для медикаментозного, так и для хирургических методов)<sup>25</sup>.

Что касается инфекционно-воспалительных осложнений в постабортный период, то относительно хирургического аборта данные вполне чёткие: инфицирование верхних половых путей, в том числе матки и маточных труб, возникает у 3,5–7,5% женщин, а при антибиотикопрофилактике, согласно данным 19 рандомизированных клинических исследований, риск постабортных ин-

## Систематизируем и обобщаем

Данные социологических исследований демонстрируют до сих пор высокую «приверженность» россиянок к аборту как методу регулирования рождаемости. Их «консервативность» в этом вопросе обусловлена высокой частотой нежелательных беременностей из-за неудовлетворённой потребности в современных методах контрацепции (около 40%). Более 30 лет тому назад системы здравоохранения большинства развитых стран перешли на использование медикаментозных и вакуумных методов прерывания беременности. В нашей же стране лишь малое число медицинских учреждений (кроме частных), предлагают щадящие методы прерывания беременности, и большинство из

них все ещё широко используют метод кюретажа. Сейчас, когда в арсенале клиницистов есть все инструменты для предотвращения нежеланных беременностей, а в случае контрацептивных неудач — безопасные методы прерывания, нам следует с большим вниманием отнестись к опыту наших зарубежных коллег — опыту, основанному на доказательствах.

Итак, обратимся к основным положениям международных рекомендаций по прерыванию нежеланной беременности медикаментозным методом или с помощью вакуумной аспирации, которые вполне могут быть применимы и в российских условиях (табл. 1).

Таблица 1. Помощь женщинам, обратившимся для прерывания нежелательной беременности (фрагменты из материалов Evidence-based Clinical Guideline; RCOG №7, 2011)

Рекомендации	Настоятельность
<b>Организационные вопросы медицинской помощи при аборте</b>	
Доступ к медицинским услугам не должен предполагать задержек	B
Медицинская помощь по вопросу прерывания беременности должна быть предоставлена женщинам без ограничений по возрасту, этнической принадлежности, религиозным взглядам, инвалидности или сексуальной ориентации	C
Перед выполнением аборта женщине должна быть в письменной форме предоставлена объективная информация, основанная на доказательствах	C
<b>Женщина должна знать: аборт безопасен; тяжёлые осложнения или смерть крайне редки</b>	
Риск разрыва матки — менее одного случая на 1000 медикаментозных абортов в поздних сроках гестации	B
Сильное кровотечение, требующее гемотранфузии, — один случай на 1000 вмешательств в ранних сроках и четыре на 1000 — в поздних (20 нед)	B
Индукционный аборт не повышает риска рака молочной железы	A
Индукционный аборт не повышает в дальнейшем риска внематочной беременности, предлежания плаценты и бесплодия	B
<b>Женщина должна знать: риск необходимости хирургического вмешательства после медикаментозного аборта низок</b>	
Беременность продолжает развиваться у 1% женщин, что может потребовать хирургического завершения аборта	B
Хирургическое вмешательство может потребоваться в связи с другими осложнениями примерно у 5% женщин	C
<b>Решение об аборте</b>	
Медицинским работникам, оказывающим помощь женщинам, желающим прервать нежеланную беременность, следует выявлять тех из них, кто нуждается в помощи при принятии решения	C
Женщины, уверенные в своём решении сделать аборт, не должны быть подвергнуты обязательной консультации по вопросу принятия решения	C
<b>УЗИ перед абортом</b>	
Рутинное выполнение УЗИ перед абортом всем женщинам не рекомендовано	B
Выполнение УЗИ должно быть доступно во всех медицинских центрах, проводящих аборт	C
Демонстрация женщине плодного яйца может быть предложена и выполнена только с её согласия	C

<b>Скрининг на инфекции, передаваемые половым путём</b>	
Все женщины должны иметь возможность пройти обследование на хламидийную инфекцию и на другие инфекции, передаваемые половым путём (ВИЧ, гонорея, сифилис)	B
<b>Уменьшение боли</b>	
Всем женщинам во время медикаментозного аборта должны быть предложены обезболивающие средства, в первую очередь НПВС	B
Использование парацетамола не рекомендовано, так как не было выявлено разницы с плацебо	B
Некоторым женщинам могут потребоваться наркотические обезболивающие препараты, особенно в сроке после 13 нед	B
<b>Гистологическое исследование</b>	
Рутинное морфологическое исследование тканей, полученных при абортах, не рекомендовано	C
Рутинное обследование на наличие трофобластической неоплазии показано только при симптомах заболевания	C
<b>Наблюдение после аборта</b>	
После медикаментозного аборта или вакуум-аспирации нет необходимости для рутинного наблюдения	B
<b>Профилактика резус-сенсibilизации</b>	
IgG анти-D следует вводить инъекционно в дельтовидную мышцу всем несенсибилизированным RhD-отрицательным женщинам в течение 72 ч после любого искусственного аборта	B
<b>Ультразвуковое исследование</b>	
Не следует регулярно проводить УЗИ для выявления неполного аборта	C
Решение об эвакуации содержимого полости матки при неполном аборте должно быть основано на клинических симптомах, а не на УЗИ	C
<b>Профилактика инфекционных осложнений</b>	
При хирургическом аборте — всем женщинам	A
При медикаментозном аборте — при наличии факторов риска	C
<b>Рекомендуемые схемы</b>	
Для женщин, не обследованных на хламидийную инфекцию:	
• доксицилин 100 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней начиная со дня аборта, а также	C
• метронидазол 1 г ректально или 800 мг перорально до или во время аборта	
<b>ИЛИ</b>	
азитромицин 1 г внутрь в день аборта, а также метронидазол 1 г ректально или 800 мг внутрь до или во время аборта	C
Женщинам, у которых не выявлено хламидийной инфекции:	
• метронидазол 1 г ректально или 800 мг внутрь до или во время аборта	C
<b>Контрацепция</b>	
Всем женщинам должны быть предложены все методы контрацепции, в том числе пролонгированные, для применения сразу после аборта	B
Женщина должна быть проинформирована о высокой эффективности обратимых методов контрацепции длительного действия (ВМК, импланты)	B
Обсудить и выбрать будущий метод контрацепции следует ещё до процедуры	B
Выбранный метод контрацепции следует начать использовать сразу же после аборта	B
ВМК может быть установлен непосредственно после медикаментозного или хирургического аборта, выполненных на всех сроках беременности	B
Примечание. A — в числе прочих тематических данных литературы с общим хорошим качеством имеется хотя бы одно рандомизированное контролируемое испытание с конкретными рекомендациями (доказательность Ia, Ib); B — наличие хорошо проведённых, но не рандомизированных клинических исследований (доказательность IIa, IIb, III); C — доказательства, полученные от комитета экспертов, приведённые в докладах, заключениях авторитетных специалистов; указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества (доказательность IV).	

[ Согласно Приказу МЗ от 12.11.2012 г. №572н, следует использовать ту дозу препарата, которая указана в инструкции, поэтому только один препарат — мифепристон 200 мг №1 — может быть применён в России согласно с международным рекомендациям. ]

фекций половых путей ниже на 59%. Напротив, не доказано, что вагинальное применение мизопростола сопровождается увеличением риска септических осложнений. Для снижения риска инфекционных осложнений RCOG рекомендует профилактическое назначение антибиотиков при хирургических абортах во всех случаях (степень настоятельности А) и по показаниям — при медикаментозном прерывании беременности (степень настоятельности С, см. табл. 1)<sup>22</sup>.

Ещё один важнейший аспект прерывания беременности, который невозможно не учитывать, обсуждая вопросы безопасности, — так называемый «гипоталамический стресс». Доказательные данные о влиянии аборта на гормональный статус отсутствуют, равно как и рекомендации относительно «гормональной реабилитации». Однако это не исключает необходимости как можно раньше консультировать женщин по выбору наиболее подходящего метода контрацепции, в том числе и гормонального.

### Есть о чём подумать...

В России доказательной базы по медикаментозному аборту нет, так как соответствующие требованиям доказательной медицины испытания не были проведены ни с одним из зарегистрированных на её территории брендов мифепристон и мизопростола. Отдельные исследования, выполненные в рамках предрегистрационных испытаний, носят, к сожалению, лишь формальный характер.

Особенности российского законодательства не позволяют в полной мере воспользоваться научными данными и практическими рекомендациями зарубежных профессиональных сообществ. Так, согласно ФЗ №323 от 21.11.2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Приказа Минздрава РФ №572н от 01.11.2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования

вспомогательных репродуктивных технологий)» медикаментозное прерывание беременности можно выполнять только согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, зарегистрированного Росздравнадзором, а значит, лишь в сроках до 42 дней аменореи. И здесь врачи ждут разночтения. Инструкциями ко всем торговым наименованиям, кроме одного, регламентировано использование трёх таблеток мифепристона. Поэтому для реализации современных схем врач может воспользоваться лишь одним препаратом — мифепристоном 200 мг №1.

Препарат «Мифепристон» с дозой в 200 мг был зарегистрирован в России только в 2012 году. В официальной инструкции к нему рекомендована доза 200 мг, что в 3 раза меньше ранее используемой (600 мг) и позволяет снизить фармакологическую нагрузку без изменения эффективности метода.



В 2005 году в России количество медикаментозных абортов составляло всего 1,5% в структуре используемых методов прерывания беременности. К 2011 году этот показатель поднялся до 6,2%. Прогресс есть, однако незначительный. Сравните: более 60% медикаментозных прерываний беременности на счету, например, у Великобритании и Швеции, так что нам ещё расти и расти. Что же касается дилатации и кюретажа, то от них следует полностью отказаться по примеру развитых стран, которые сделали это ещё в 60-х годах прошлого столетия. К тому же теперь этот более безопасный и неизменно эффективный метод стоит дешевле хирургического аборта. В ряде регионов (Кемеровская, Саратовская, Тюменская области, Башкортостан) медикаментозный аборт уже введён в программу госгарантий, — зачин положен. И журнал SP призывает организаторов здравоохранения обратиться к опыту коллег из этих регионов и последовать их примеру. Причём желательно сделать медикаментозный аборт доступным для всех категорий пациенток. **SP**

Таблица 2. Современные схемы медикаментозного аборта (до 22 нед беременности), имеющие доказанную эффективность (ВОЗ, 2012 год)

Режимы	Сроки	Настоятельность*
Мифепристон 200 мг <i>per os</i> , мизопропростол 400 мкг <i>per os</i> (или вагинально, трансбуккально, сублингвально) через 24–48 ч	До 49 дней	А
Мифепристон 200 мг <i>per os</i> , мизопропростол 800 мкг вагинально (или под язык или трансбуккально) через 36–48 ч	50–63 дней	А
Мифепристон 200 мг <i>per os</i> , мизопропростол 800 мкг вагинально через 36–48 ч и далее по 400 мкг вагинально или под язык каждые 3 ч, до четырёх доз	64–84 дней	В
Мифепристон 200 мг <i>per os</i> , мизопропростол 800 мкг вагинально или 400 мкг внутрь через 36–48 ч и далее по 400 мкг вагинально или под язык каждые 3 ч, до четырёх доз	12–22 нед	В

\* Расшифровку степеней настоятельности рекомендаций см. выше, в подписи к табл. 1.



# АКЦИЯ!

## Уважаемые коллеги!

ЗАО «Пенткрофт Фарма» спешит предложить Вам

### антикризисные цены

на комплекты для проведения  
медикаментозного аборта.



**425\*\***

рублей/комплект от 500 шт.

**450\*\***

рублей/комплект от 100 шт.

**550\*\***

рублей/комплект от 50 шт.

**650\*\***

рублей/комплект до 50 шт.

\*\*Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости

Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы можете у менеджеров ЗАО «Пенткрофт Фарма» по многоканальному телефону

**(495) 788-77-46**

а также получить предварительную информацию на сайтах:

**[www.ru486.ru](http://www.ru486.ru), [www.misoprostol.ru](http://www.misoprostol.ru)**