



АКЦИЯ!

Уважаемые коллеги!

ЗАО «Пенткрофт Фарма» спешит предложить Вам

антикризисные цены

на комплекты для проведения
медикаментозного аборта.



+



КОМПЛЕКТ

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, www.misoprostol.ru

Е.Э. Плотко

Медицинский центр «Гармония», Уральская государственная медицинская академия, Россия, Екатеринбург

Редуцированная доза мифепристона в схеме медикаментозного аборта: преимущества и перспективы

ПЛОТКО ЕВГЕНИЙ ЭДУАРДОВИЧ, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ГОУ ВПО УРАЛЬСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ РОСЗДРАВА, ГЛАВНЫЙ ВРАЧ МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА «ГАРМОНИЯ». 620026 Г. ЕКАТЕРИНБУРГ, УЛ. ТВЕРИТИНА 16, +7(343) 2546718, PLOTKO@G-MC.RU

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить медико-социальную характеристику женщин, прерывающих беременность до 6 недель, провести сравнительную оценку эффективности и безопасности различных доз мифепристона для медикаментозного аборта (МА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное исследование эффективности различных доз мифепристона: 600 мг (337 женщин) и 200 мг (130) в схеме прерывания беременности до 6 недель. Выполнено: сонография, бактериоскопия мазков влагалищного секрета, в отдельных случаях (по показаниям) – вакуумная аспирация, патоморфологическое исследование материала из полости матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-социальный портрет женщин, отдавших предпочтение редуцированной дозе мифепристона, представлен поздним репродуктивным возрастом (35-43 года), наличием рабочих специальностей и неработающих, преимущественно состоящих в официальном браке, а также рожавшими женщинами реже прибегавшими к искусственному аборту и уже имевшими опыт медикаментозного аборта в анамнезе.

Воспалительные заболевания гениталий и репродуктивные потери в прошлом были определяющими в принадлежности к группе высокого инфекционного риска после-

абортных осложнений (неполного аборта и эндометрита). Однако уровень осложнений медикаментозного аборта, не зависел от используемой дозы мифепристона. Установлено, что низкий уровень осложнений МА связан с комплексом профилактических мероприятий: санацией нижних отделов генитального тракта, УЗИ-контролем качества аборта.

ВЫВОДЫ

Доза 200 мг мифепристона для МА так же эффективна, как и стандартная 600 мг для прерывания беременности до 6 недель и с точки зрения клинической и экономической целесообразности оправдана и перспективна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Медикаментозный аборт, редуцированная доза мифепристона, осложнения аборта.

С момента введения мифепристона в клиническую практику во Франции и Китае более двух десятилетий назад, этот антипрогестин зарегистрирован для прерывания беременности в 50 странах мира [7,11,13]. В США каждый пятый амбулаторный аборт – медикаментозный, в некоторых странах Европы его доля достигает 60%, а в Швеции – 80% [7,11]. Приемлемость медикаментозного аборта (МА) среди женщин, желающих прервать беременность, высока и в развивающихся странах. Независимо от режима приема препаратов его безопасность высока, а эффективность дости-

гает 98% [4,10,13]. Основанием для выбора медикаментозного завершения беременности выступает отсутствие серьезных последствий по сравнению с хирургическим аборт (кюретажем), который не используется в развитых странах с 60-х годов.

МА – неотъемлемая часть помощи в связи с прерыванием нежелательной беременности в современном мире. Однако в странах бывшего СССР его доступность затруднена из-за ненужных требований для женщин или системы здравоохранения: в Казахстане – ввиду необходимости пребывания после процедуры в госпиталях, обследования на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и возврата в стационар для контроля. В Узбекистане и на Южном Кавказе препонами выступает необходимость перерегистрации препаратов каждые 5 лет и невозможность их предоставления до завершения процедуры. На Украине приемлемость МА для населения снижает рост цен и коммерциализация процедуры – вынужденное приобретение только 600 мг мифепристона, относительно дорогого в сравнении с уже рекомендуемой в руководствах дозы 200 мг [14].

С момента введения комбинации мифепристона и мизопростола проведено много исследований, чтобы сделать ее доступной и приемлемой, однако поиск наиболее оптимального режима МА и минимизации побочных эффектов продолжается. Несмотря на официально «одобренную» рабочую дозу мифепристона в 600 мг, в мировой практике находит широкое применение и меньшая – 200 мг [12,14]. Преимущество комбинации 200 мг

мифепристона с мизопростолом в сравнении только с мизопростолом для прерывания беременности до 63 дней подтверждают квази-рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) [2]. Представлены убедительные данные эффективности и безопасности буккального приема мизопростола через 24-48 часов после приема 200 мг мифепристона для прерывания беременности сроком до 70 дней [1], причем 400 мкг буккального мизопростола несколько уступает в эффективности дозе 800 мкг [3].

Резюме Кокрановского обзора по искусственному прерыванию беременности (ИПБ) первого триместра, включающего только РКИ, убеждает в сокращении неудач ИПБ при следующих условиях: интервал между приемом препаратов не менее 24 часов, доза мизопростола выше, чем 400 мкг (при сроках более 49 дней аменореи) и его буккальный или вагинальный путь введения лучше, чем оральный [5,8].

Все вышеизложенное определило цель исследования: изучить медико-социальную характеристику женщин, прерывающих беременность на сроках до 6 недель и предпочитающих «стандартную» или редуцированную дозу мифепристона, а также провести сравнительную оценку эффективности и безопасности различных доз мифепристона для МА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены женщины, обратившиеся для прерывания беременности в сроке до 6 недель. После первичного консультирования и предоставления полной информации об особенностях метода в зависимости от выбранной дозы препарата для МА все участницы исследования были разделены на две группы: в первую вошли 337 женщин, избравшие для медикаментозного прерывания беременности 600 мг мифепристона, во вторую – 130, отдавших предпочтение 200 мг препарата.

Срок беременности и локализацию плодного яйца уточняли с помощью УЗИ трансвагинальным датчиком. Прерывание беременности осуществляли в амбулаторных условиях и в «стационаре одного дня». Стандартное обследование перед МА включало исследование крови на сифилис, ВИЧ, вирусный гепатит, определение степени чистоты влагалищного секрета.

Технология МА состояла из двух этапов. На первом этапе пациентка принимала

1 (200 мг) или 3 таблетки (600 мг) мифепристона в присутствии врача с последующим наблюдением в клинике в течение 30-60 минут и предоставлением информации о последующих событиях и правилах поведения. Второй этап проводили через 48 часов в условиях «стационара одного дня». После приема 400 мкг мизопростола женщины находились под наблюдением в течение 4-6 часов. Течение МА контролировалось клинически и с помощью УЗИ. При отсутствии кровянистых выделений через 3 часа повторно назначали 400 мкг мизопростола буккально или сублингвально. Предварительный контроль процесса прерывания беременности проводили с помощью УЗИ-исследования через 4-5 часов от начала второго этапа для оценки состояния плодного яйца в полости матки и величины М-эха. Критерием завершения аборта служило отсутствие плодного яйца в полости матки. Таким пациенткам рекомендовали начать прием низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с контрольным осмотром через 10-14 дней.

Вакуум-аспирация плодного яйца при неполном аборте и отсутствии эффекта от консервативной терапии проводилась аппаратом Eschmann VP 35 при отрицательном давлении 80 кПа или шприцем для мануальной вакуумной аспирации (МВА) с использованием одноразовых пластиковых канюль без предварительного расширения шейки матки с внутривенным обезболиванием. С целью профилактики послеабортных осложнений проводились также следующие мероприятия: интраоперационное назначение антибиотиков, УЗИ-контроль качества вакуум-аспирации. Сразу после манипуляции рекомендовали прием КОК (при отсутствии противопоказаний), назначался контрольный осмотр на 10-14 день после аборта.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью свободно распространяемого программного продукта WINPEPI версии 9.7 и Statistica 7.0 для Windows. Обработка результатов осуществлялась с помощью методов вариационной статистики. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ сравниваемых групп показал сопоставимость среднего возраста обследованных – $27,2 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,6$ лет соответственно. Возраст практически четверти всех обследо-

ванных женщин варьировал в интервале 25-29 лет (28,2%), каждой шестой (17,9%) – 30-34 лет.

В категории 20-24 года предпочтение дозе мифепристона в 600 мг отдавала практически треть женщин (36,2%), редуцированному варианту (200 мг) – в полтора раза реже (22,3%) ($p < 0,05$). Женщины старшей возрастной группы (35-39 лет) в два раза чаще практиковали прием низкой дозы мифепристона (16,2% и 7,4% соответственно) ($p < 0,05$). Подобная тенденция наблюдалась и в когортах женщин старше 40 лет, использующих для прерывания беременности редуцированную дозу препарата в два раза чаще (5,4% и 2,7% соответственно) ($p > 0,05$).

Оценка социального статуса женщин, заинтересованных в МА, показала, что первенство в выборе МА принадлежит служащим (82,6%), одинаково часто делающих выбор в пользу той или иной дозы антипрогестина. Неработающие в пять раз чаще прибегали к приему 200 мг мифепристона, вероятно, вследствие его большей финансовой привлекательности (1,6% и 8,0% соответственно). Аналогичен выбор и студенток – каждой десятой (9,8%). Женщины с рабочей специальностью также чаще выбирали вариант сниженной дозы препарата (4,6%), тогда как 600 мг мифепристона – только 0,9% ($p < 0,05$).

Выявлен преимущественный выбор состоящих в официальном браке женщин в пользу низкодозированного мифепристона (42,3%) – в 1,2 раза чаще. При внебрачных отношениях каждая вторая пациентка (52,2%) полагала приоритетной дозу мифепристона в 600 мг, несколько меньшее количество респонденток прибегало к редуцированному варианту препарата – 41,6% ($p < 0,05$). Представительницы, состоящие в гражданском браке, предпочитали использовать 200 мг мифепристона несколько чаще (16,1%), чем традиционную дозу в 600 мг (11,6%).

Изучение репродуктивного анамнеза пациенток позволило установить, что к более низкой дозе препарата прибегали женщины при наличии несколько меньшего «опыта» искусственного прерывания беременности (11,5% против 21,7%) ($p < 0,05$). Треть первобеременных респонденток прибегали к традиционной дозе мифепристона в 600 мг (33,5%), более четверти (26,9%) – к редуцированной дозе препарата. Примечателен факт, что среди рожавших практически две трети женщин для МА предпочли использовать редуцированную дозу мифепристона (61,5%) – в полтора раза чаще, чем в когорте с традиционной (44,8%)

($p < 0,05$). Совокупная частота репродуктивных потерь – самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности в когорте женщин, прибегнувших для МА к меньшей дозе мифепристона (13,8%), несколько превосходила показатель представительниц с приоритетом дозы препарата в 600 мг (10,9%) ($p < 0,05$).

Частота хирургического аборта в анамнезе женщин, выбравших 600 мг мифепристона, превосходила показатель в когорте с 200 мг препарата в 1,2 раза (64,9% и 53,2% соответственно) ($p < 0,05$). В анамнезе представительниц из когорты с предпочтением сниженной дозы мифепристона в 1,6 раза чаще фигурировал МА (27,4% и 16,6% соответственно). Совокупная частота прерывания беременности в анамнезе в когорте с мифепристоном дозой в 200 мг несколько превосходила таковую при выборе 600 мг (19,4% и 18,4%) ($p < 0,05$).

Детализация анамнеза свидетельствует о некотором превосходстве численности пациенток с высоким инфекционным индексом среди представительниц с предпочтением сниженной дозы мифепристона. Прогнозируемо высокой оказалась частота нарушений вагинальной микрофлоры – нормоценоз констатирован менее чем у половины женщин обеих групп: в когорте с редуцированной дозой мифепристона – 48,5%, при приеме препарата в 600 мг – у 42,1%. Интерес к гинекологической заболеваемости в анамнезе объясняется необходимостью изучения причастности предгравидарного фона к воспалительным осложнениям МА. Частота инфекций, передаваемых половым путем (15,0%), и миомы матки (2,3%) оказалась сопоставима в изучаемых группах. Констатация воспалительных заболеваний гениталий в анамнезе женщин, склонных к выбору для МА низкодозированного антипрогестина, имела место практически в два раза чаще (12,3% и 7,4% соответственно) ($p > 0,05$), эндометриоза – в шесть раз (3,9% и 0,6%) ($p < 0,05$). Доброкачественные заболевания шейки матки фигурировали в анамнезе практически каждой второй, чей выбор склонился в пользу 600 мг мифепристона (41,8%) и каждой третьей (31,5%) – 200 мг препарата.

Дополнительная доза мизопростола (400 мкг) потребовалась трети женщин (31,4%) в когорте с дозой мифепристона в 600 мг и несколько реже – в когорте с редуцированным вариантом – 41 (26,9%). Изгнание плодного яйца в первые 3 часа после приема 400 мкг препарата состоялось у 103 женщин с приемом редуцированной дозы мифепри-

стона (79,2%), несколько реже – в когорте с традиционной дозой мифепристона (73%).

Наличие деформированного плодного яйца после первой дозы мизопростола определено в среднем у 23,9% всех обследованных женщин. Обильные кровянистые выделения и величина М-эхо более 16 мм после изгнания плодного яйца регистрировались у 10,8% респонденток, предпочитающих низкодозированный препарат, в 1,3 раза (8,3%) – в когорте с дозой мифепристона в 600 мг ($p < 0,05$). Экспульсия плодного яйца в когорте с редуцированной дозой мифепристона после повторной дозы мизопростола (суммарно 800 мкг) имела место у 24 из 27 пациенток, у троих (2,3%) респонденток потребовалась вакуум-аспирация. При предпочтении дозы мифепристона в 600 мг внутриматочное вмешательство осуществлялось у девяти женщин: у 2,1% – по причине сохранности деформированного плодного яйца или его фрагментов в матке и у 0,6% – при продолжающихся обильных кровянистых выделениях.

Результаты анализа осложнений МА демонстрируют сопоставимость показателей – 3,3% в когорте с использованием 600 мг мифепристона и 3,1% – 200 мг препарата. Подобные показатели согласуются с данными мета-анализа РКИ на примере прерывания беременности сроком до 63 дней у 3482 пациенток, убеждающих в сопоставимой эффективности 200 мг мифепристона и 600 мг препарата в сочетании с двумя дозами простагландина [9]. Следует подчеркнуть, что наши показатели не превосходили обобщенные данные 87 исследований, включавших 120 групп женщин с констатацией неполного аборта у 4,8% женщин [11].

Потребность во внутриматочном вмешательстве – вакуум-аспирации в связи с продолжающейся беременностью на сроках 6-7 недель в течение 7 дней после МА имела место только у представительниц, выбравших дозу мифепристона в 600 мг (0,3%). Обозначенный нами факт противоречит данным о несколько большей (на 1%) частоте пролонгирования беременности при использовании редуцированной дозы мифепристона [9].

Эпизоды формирования плацентарных полипов спустя 6-8 недель после МА наблюдались в обеих группах – у 2,1% женщин в когорте с приемом традиционной дозы препарата и 0,8% – редуцированной, однако без статистически значимых отличий. Случай острого эндометрита после МА зарегистрирован только при использовании 600 мг мифепристона (0,3%).

Во всех случаях применения вакуум-аспирации по поводу неполного аборта диагноз был подтвержден гистологически. Следует констатировать, что меньшее количество эпизодов послеабортного воспаления слизистой матки обусловлено отнюдь не редуцированной дозой мифепристона (200 мг) в схеме МА. Вероятность контаминации эндометрия условно-патогенной микрофлорой нижних отделов генитального тракта как потенциального фактора риска незавершенного аборта на фоне дисбиотических нарушений минимизировали путем оценки состояния влагалищной флоры с последующей санацией или ее коррекцией (этиотропная терапия по показаниям) до МА.

Принимая во внимание рациональность утверждения, что 2 таблетки по 200 мкг мизопростола могут упростить применение, уменьшить стоимость и повысить удовлетворенность женщин процедурой МА, отметим, что эффективность пероральной дозы в 400 мкг определена у 68,5% респонденток, выбравших для прерывания беременности 600 мкг препарата, несколько выше – 79,2% при предпочтении его редуцированной дозы (при предварительном УЗ-контроле через 4-5 часов после приема этой дозы). Подобные наблюдения не противоречат заключению о том, что эффективность орального препарата дозой в 400 и 800 мкг – 77% и 85% соответственно сопоставима и уменьшается с увеличением срока беременности (более 49 дней аменореи)[3]. В целом эффективность прерывания беременности при использовании редуцированной дозы составила 97,7%, при использовании «традиционной» дозы – 97,3% ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

К выбору низкодозированного мифепристона чаще прибегали женщины позднего репродуктивного возраста (35-43 года), имевшие в прошлом МА в 1,6 раза чаще при меньшем «опыте» прерывания беременности в целом. Меньшая стоимость процедуры ИПБ при использовании редуцированной дозы мифепристона оказалась более приемлемой для представительниц рабочих специальностей и неработающих при равном выборе среди служащих и студенток.

Использование для МА редуцированной дозы мифепристона 200 мг (1 табл), в соответствии с рекомендациями ВОЗ, не менее эффективно и безопасно, чем применение дозы 600 мг (3 табл), и более предпочтительно

с точки зрения экономической целесообразности. Представленные доказательства высокой эффективности и безопасности редуцированной дозы мифепристона позволяют приблизиться к решению проблемы расширения доступа к МА и снижению затрат на его осуществление.

Более широкое внедрение медикаментозного метода прерывания беременности, прежде всего, у первобеременных, нерожавших женщин, девушек-подростков, в группах высокого инфекционного риска как альтернативы хирургическому аборту является перспективным. Детекция принадлежности пациенток к группе высокого инфекционного риска позволяет оптимизировать мероприятия по профилактике послеабортных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Voersma A.A., Meyboom-de Jong B., Kleiverda G. Mifepristone followed by home administration of buccal misoprostol for medical abortion up to 70 days of amenorrhoea in a general practice in Curaçao. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(2):61-6.
2. Chawdhary R., Rana A., Pradhan N. Mifepristone plus vaginal misoprostol vs vaginal misoprostol alone for medical abortion in gestation 63 days or less in Nepalese women: a quasi-randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(1):78-85.
3. Chong E, Tsereteli T, Nguyen NN, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception*. 2012; 86(3):251-6.
4. Dalvie S., Secretariat, Asia Safe Abortion Partnership, Mumbai, India, personal communication, July 2, 2012.
5. Fernandez M.M., Coeytaux F., de Leyn R.G., Harrison D.L. Assessing the global availability of misoprostol, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2):180-6.
6. Gynuity Health Projects. Map of mifepristone approval, <[http:// gynuity.org/resources/info/map-of-mifepristone-approval](http://gynuity.org/resources/info/map-of-mifepristone-approval)>, accessed July 10, 2012.
7. Jones R.K., Kooistra K. Abortion incidence and access to services in the United States, 2008. *Perspect Sex Reprod Health*. 2011; 43(1):41-50.
8. Kulier R, Kapp N, Гьлmezoglu AM, Hofmeyr G.J., Cheng L., Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. 9;(11):CD002855.
9. Liivre M., Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy. *Contraception*. 2009; 80(1):95-100.
10. Ngoc N.T., Blum J., Raghavan S., Nga N.T., Dabash R., Diop A., Winikoff B. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs. misoprostol alone. *Contraception*. 2011; 83(5):410-7.
11. Raymond E.G., Shannon C., Weaver M.A., Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87(1):26-37.
12. Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception*. 2002; 66(4):247-50.
13. Winikoff B., Sheldon W. Use of medicines changing the face of abortion. *Int Perspect Sex Reprod Health*. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2012; 38(3):164-6.
14. World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2012.