

© Е.Э. Плотко, 2013

Е.Э. ПЛОТКО

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СХЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО АБОРТА

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

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

**Заключение.** 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.

E.E. PLOTKO

## IMPROVING THE MEDICAL ABORTION REGIMEN

«Harmony» Medical Center, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

**Objective.** To determine the medical and social characteristics of women undergoing termination of pregnancy earlier than 6 weeks and to comparatively evaluate the efficacy and safety of different mifepristone doses for medical abortion (MA).

**Subjects and methods.** A prospective comparative study of the efficacy of different mifepristone doses (600 and 200 mg) for a MA regimen was conducted in 337 and 130 women undergoing termination pregnancy less than 6 weeks' gestation, respectively. Sonography, vaginal smear bacterioscopy, and in some cases, if indicated, vacuum aspiration, pathomorphological examination of the uterine material were performed.

**Results.** The medico-social portrait of women preferring a reduced mifepristone dose is presented with their late reproductive age (35–43 years), blue-collar jobs, unemployed, mainly legally married women, and parous women who had fewer artificial abortions and a history of MA. Previous genital inflammatory diseases and reproductive losses were determinants in women who are a group at high-risk for post-abortion infectious complications (incomplete abortion and endo-metritis). However, the frequency of complications of MA did not depend on the used dose of mifepristone. The low frequency of complications of MA was ascertained to be associated with a package of preventive measures, such as sanitation of the lower genital tract, ultrasound monitoring of the quality of an abortion.

**Key words:** medical abortion, reduced mifepristone dose, abortion complications.

С момента введения мифепристона в клиническую практику во Франции и Китае более двух десятилетий назад этот антипрогестин зарегистрирован для прерывания беременности в 50 странах

### Сведения об авторах:

Плотко Евгений Эдуардович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, главный врач медицинского центра «Гармония»

Адрес: 620026, Россия, Екатеринбург, ул. Тверитина, д. 16. Телефон: 8 (343) 254-67-18. E-mail: plotko@g-mc.ru

мира [1–3]. В США каждый пятый амбулаторный аборт – медикаментозный, в некоторых странах Европы его доля достигает 60%, а в Швеции – 80% [1, 2]. Приемлемость медикаментозного аборта (МА) среди женщин, желающих прервать беременность, высока и в развивающихся странах. Независимо от режима приема препаратов его безопасность высока, а эффективность достигает 98% [3–5]. Основанием для выбора медикаментозного завершения беременности выступает отсутствие серьезных последствий по сравнению с хирургическим абортом (кюретажем), который не используется в развитых странах с 60-х годов.

В странах бывшего СССР доступность МА 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 препоны выступают 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 дозой 200 мг [6].

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 находят широкое применение и меньшая – 200 мг [6, 7]. Преимущество комбинации 200 мг мифепристона с мизопростолом в сравнении только с мизопростолом для прерывания беременности до 63 дней подтверждают квази-рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) [8]. Представлены убедительные данные об эффективности и безопасности буккального приема мизопростола через 24–48 ч после приема 200 мг мифепристона для прерывания беременности сроком до 70 дней [9], причем 400 мкг буккального мизопростола несколько уступают в эффективности дозе в 800 мкг [10].

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 ч, доза мизопростола выше, чем 400 мкг (при сроках более 49 дней аменореи) и его буккальный или вагинальный путь введения лучше, чем оральная [11, 12].

Все вышеизложенное определило цель исследования: изучить медико-социальную характеристику женщин, прерывающих беременность на сроках до 6 нед 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 нед. После первичного консультирования и предоставления полной информации об особенностях метода в зависимости от выбранной дозы препарата для МА все участницы исследования были разделены на 2 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 ультразвукового исследования (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 мин и предоставлением информации о последующих событиях и правилах поведения. Второй этап проводили через 48 ч в условиях «стационара одного дня». После приема 400 мкг мизопростола женщины находились под наблюдением в течение 4–6 ч. Течение МА контролировалось клинически и с помощью УЗИ. При отсутствии кровянистых выделений через 3 ч повторно назначали 400 мкг мизопростола буккально или сублингвально. Предварительный контроль процесса прерывания беременности проводили с помощью УЗИ через 4–5 ч 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, ультразвуковой контроль вакуум-аспирации. Сразу после манипуляции рекомендовали прием КОК (при отсутствии противопоказаний), назначался контрольный осмотр на 10–14-й 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  $28,6 \pm 0,6$  года соответственно. Возраст практически четверти всех обследованных женщин варьировал в интервале 25–29 лет (28,2%), каждой шестой (17,9%) — 30–34 лет.

В категории 20–24 лет 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. Не работающие 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 — у 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 ИППП (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%), выбравшей 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 ч после приема 400 мкг препарата состоялось у 103 женщин с приемом редуцированной дозы мифепристона (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-эха более 16 мм после изгнания плодного яйца регистрировались у 10,8% респонденток, предпочитающих низкодозированный препарат, в 1,3 раза чаще (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 9 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. 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 и 600 мг мифепристона в сочетании с двумя дозами простагландина [13]. Следует подчеркнуть, что наши показатели не превосходили обобщенные данные 87 исследований, включавших 120 групп женщин с констатацией неполного аборта у 4,8% из них [2].

Потребность во внутриматочном вмешательстве — вакуум-аспирации в связи с продолжающейся беременностью на сроках 6–7 нед 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 прерывания беременности при использовании редуцированной дозы мифепристона [13].

Эпизоды формирования плацентарных полипов спустя 6–8 нед 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% респондентов, выбравших для прерывания беременности 600 мкг препарата, несколько выше — 79,2% при предпочтении его редуцированной дозы (при предварительном УЗИ через 4–5 ч после приема этой дозы). Подобные наблюдения не противоречат заключению, 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) [10]. В целом эффективность прерывания беременности при использовании редуцированной дозы составила 97,7%, при использовании «традиционной» дозы — 97,3% ( $p > 0,05$ ).

## Заключение

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 таблетка), в соответствии с рекомендациями ВОЗ, не менее эффективно и безопасно, чем применение дозы 600 мг (3 таблетки), 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. 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.
2. 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.
3. Winikoff B., Sheldon W. Use of medicines changing the face of abortion. *Int. Perspect. Sex. Reprod. Health.* 2012; 38(3): 164–6.
4. Dalvie S. *Secretariat, Asia Safe Abortion Partnership, Mumbai, India, personal communication.* July 2, 2012.
5. 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.
6. World Health Organization. *Safe abortion: technical and policy guidance for health systems.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200