

Pregledni prispevek/Review article

# ABORTIVNA TABLETA\*

## ABORTION PILL

*Alenka Pretnar-Darovec, Sašo Drobnič*

Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-12-17, sprejeto 2002-03-12; ZDRAV VESTN 2002; 71: 307-9

**Ključne besede:** *abortivna tableta; mifepriston; misoprostol***Key words:** *abortion pill; mifepristone; misoprostol*

**Izvleček** – Izhodišča. *Avtorja opisujeta uvajanje abortivne tablete v svetu in pri nas. Na osnovi izsledkov raziskav, ki so se začele v zgodnjih osemdesetih letih, navajata, za katere ženske je ta metoda primerna in za katere ne.*

Zaključki. *Najučinkovitejša metoda za prekinitev zgodnje nosečnosti je kombinacija zdravil z najmanj neželenimi učinki, in sicer je to oralno zaužita ena tableta (200 mg) mifepristona in po dveh dneh vaginalno aplicirane 4 tablete (4krat po 200 mcg) misoprostola.*

**Abstract** – Background. *This contribution describes the history of the abortion pill, its introduction in the world and in our country. On the basis of the findings of the studies, carried out since the early '80s, the authors provide the indications and contraindications for the application of the method.*

Conclusions. *The most efficient method for termination of an early pregnancy with least adverse side effects is the combination of drugs, viz. 1 tablet of mifepristone (200 mg) administered orally and 4 tablets (4 × 200 mcg) of misoprostol applied vaginally.*

## Razvoj abortivne tablete v svetu in pri nas

Z legalizacijo splava je v zadnjih tridesetih letih izginil nedovoljeni splav in z njim povezani hudi zapleti. Spremenila se je tehnika umetne prekinitve nosečnosti (UPN); poleg kirurških metod v zadnjih letih uvajamo abortivno tableto. Ženske so od nekdanj sprševala za tableto ali injekcijo, ki bi ob izostanku menstruacije sprožila krvavitev in odpravila neželeno nosečnost. Ta želja se je uresničila z mifepristonom. Prof. E. E. Baulieu je po letu 1983 začel prve preizkuse z antiprogestagenom (RU 486, mifepriston), ki ga je sintetiziral v svojih laboratorijih Roussel Uclaf. Leta 1988 je francoska vlada odobrila mifepriston za UPN, a ga je že po enem dnevu umaknila iz prometa zaradi hudih nasprotovanj. Papež je abortivno tableto imenoval Kajnovno pošast, ki je ubila lastnega brata. Vendar je prevladalo mnenje javnosti in strokovnjakov in poleg ponovne uvedbe v Franciji so mifepriston uvedli na Švedskem, v Veliki Britaniji, Nemčiji, na Kitajskem in v Izraelu (1). V zadnjem desetletju so v svetu prekinili neželeno nosečnost z abortivno tableto več kot trem milijonom žensk. Ameriška zvezna ustanova za odobritev prometa s hrano in zdravili (FDA) ga je po dolgem prepričevanju, potem ko je predsednik Clinton že kmalu po izvolitvi leta 1992 podpisal dovoljenje za preizkušanje, v letu 2000 uradno registrirala.

Že kmalu po odkritju mifepristona smo kot kolaborativni center za klinične raziskave pri Svetovni zdravstveni organizaciji začeli uvajati antiprogestagen v kombinaciji s prostaglandinom za prekinitev neželene nosečnosti. V desetih letih smo v raziskavah, v katere smo vključevali obveščene prostovoljke,

pomagali oblikovati najuspešnejši in najbolj sprejemljiv postopek za tako imenovani medicinski splav oziroma UPN, sproženo z zdravili.

Pot še ni končana, saj zaenkrat abortivna tableta v Sloveniji še ni registrirana in dostopna tistim ginekologom, ki bi jo lahko predpisovali. Ker pa se je izkazala za varno in učinkovito, jo na Ginekološki kliniki uvažamo kot neregistrirano zdravilo, saj menimo, da je dobra alternativa kirurški zgodnji prekinitvi nosečnosti.

## Uporaba in način delovanja

### Mifepriston

Progesteron je hormon, ki vzdržuje zgodnjo nosečnost. Če podpre progesterona ni, maternica s sprostitvijo prostaglandinov iztisne zarodek. Mifepriston, derivat sintetičnega progesterona – noretindrona, zasede progesteronske receptorje, a jih ne aktivira, deluje torej kot antiprogesteron. Na trofoblast ne deluje neposredno, temveč spremeni endometrijsko delovanje na kapilare endotelijjskih celic decidue. Trofoblast odstopi od decidue, sprostitjo se prostaglandini, maternični vrat se zmehča. Razpon delovanja mifepristona je širok. Tako ga uvajajo kot postkoitalno kontracepcijo, za dozorevanje materničnega vratu in indukcijo poroda, zdravljenje miomov maternice, endometrioze, Cushingove bolezni, raka dojke in glavkoma. Mifepriston ni uspešen pri zunajmaternični nosečnosti, verjetno zato, ker imajo jajcevodi premalo progesteronskih receptorjev.

\* Prve raziskave o abortivni tableti v Sloveniji je pod vodstvom prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras vodila mag. Dunja Obersnel-Kveder, Nataša Vojnovič, višja medicinska sestra, pa sodeluje od začetkov do danes.

## Misoprostol

Že v letu 1970 so raziskovalci ugotovili, da naravni prostaglandini, kot sta prostaglandin E2 in F2 $\alpha$ , aplicirani intravaginalno ali intracervikalno, učinkovito sprožijo splav v zgodnji nosečnosti (2). Nesprejemljivi pa so bili stranski učinki: slabost, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, bolečine. Manj stranskih učinkov povzročajo analogi, ki jih lahko odmerjajo v manjši količini, ker selektivno delujejo na miometrij. V kombinaciji z mifepristonom so lahko odmerek prostaglandinskega analoga še zmanjšali in tako prišli do učinkovitejše kombinacije z najmanj stranskimi učinki. V Evropi danes uporabljajo poleg mifepristona sintetični analog prostaglandina E1 (alprostadil), ki je registriran za zdravljenje želodčnega in duodenalnega ulkusa.

## Učinkovitost

Aplikacija analoga prostaglandina sledi 36 do 48 ur po zaužitju mifepristona. V prvih raziskavah so prostaglandin aplicirali intramuskularno (3). Zaradi ožiljnih zapletov (huda hipotenzija, ishemična ataka srca) intramuskularnega prostaglandina ne uporabljajo več. Vaginalni prostaglandinski analog gemeprost je bil v kombinaciji s mifepristonom uspešen pri 96,4% multipar, nosečih manj kot 6 tednov (4, 5). Kombinacija mifepristona z gemeprostom ali misoprostolom je učinkovita do 95% tudi v višji nosečnosti, med 50. in 65. dnevom gestacije (6). Vendar z višino nosečnosti naraščajo neželeni pojavi: bolečine, močne krvavitve (7). Vaginalet gemeprosta niso obstojne, če jih ne hranijo v hladilniku, zato večinoma uporabljajo misoprostol, ki je v obliki tablet učinkovit oralno in vaginalno (8–10). Francoski raziskovalci ugotavljajo 96,6% učinkovitost kombinacije 600 mg mifepristona in 400 mcg misoprostola, apliciranega po 48 urah. Učinkovitost so izboljšali, ko so po prvi neuspeli aplikaciji misoprostolu dodali ponovno 200 mcg tega prostaglandinskega analoga (11). V multicentrični raziskavi Svetovne zdravstvene organizacije, v kateri je sodelovala tudi Ginekološka klinika v Ljubljani, pa so ugotovili, da je 200-miligramski odmerek mifepristona enako uspešen kot 600-miligramski. Med 1151 ženskami, pri katerih so sprožili zgodnjo prekinitve nosečnosti z zdravili, je bila učinkovitost 200 mg mifepristona v kombinaciji s prostaglandinom 93,8%, 600 mg mifepristona in prostaglandina pa 94,3% (12). Take rezultate navajajo tudi angleški raziskovalci (13). Kombinacija manjšega odmerka mifepristona (200 mg) z vaginalno apliciranim misoprostolom v odmerku 800 mcg je med 2000 ženskami sprožila popoln spontani splav v več kot 95%. Zaključujejo, da je misoprostol učinkovitejši, cenejši in obstojnejši od gemeprosta. To potrjujejo tudi drugi avtorji, ki ugotavljajo, da je ta kombinacija z manjšim odmerkom mifepristona do 97% uspešna, če prekinitve nosečnosti do 49. dneva amenoreje (14). Misoprostol po aplikaciji RU 496 je bil učinkovit tako oralno kot intravaginalno (15), vendar ima vaginalna aplikacija misoprostola prednost, ker povzroči manj gastrointestinalnih težav, kot so slabost, bruhanje, diareja (16). V primerjalni raziskavi, ki smo jo izvedli na Ginekološki kliniki, ni bilo razlik v učinkovitosti med kirurškim splavom in prekinitvijo zgodnje nosečnosti z zdravili (17). Značilne razlike med obema metodama pa so se pokazale v krvavitvah po splavu, če so prekinitvi višjo nosečnost – do 63. dneva amenoreje (18). Povprečno število dni krvavitve po splavu je bilo daljše po abortivni tableti. Jemanje oralne kontracepcije ni skrajšalo dolžine krvavitve. V pregledu raziskav je Newhall ugotovil, da je 600 mg mifepristona in 400 mcg misoprostola za prekinitve nosečnosti jemalo že več tisoč žensk. Uspešnost te metode za prekinitve zgodnje nosečnosti, tj. do 49. dneva amenoreje, se giblje med 92% in 97%. Novi načini aplikacije so enostavnejši. Varen in učinkovit način je manjši odmerek mifepristona (200 mg) in vaginalno apliciran misoprostol, ki si ga lahko ženska vloži tudi sama doma (19). Av-

tor meni, da bi ta postopek lahko razširili v Ameriki tudi med splošne zdravnike, saj se mu ultrazvočna potrditev nosečnosti pred splavom ne zdi potrebna.

Slovenski ginekologi smo prekinitve z zdravili obravnavali na strokovnih srečanjih in se temu mnenju ne pridružujemo. Menimo, da je prekinitve zgodnje nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom učinkovita in varna le, če je izvedena pod nadzorom ginekologa v ustanovi, ki tudi sicer izvaja splave. Ne nazadnje v primeru neuspešnosti te metode odsvetujemo donositev, ker ni izključena teratogenost zdravil (20).

## Kriteriji za način dela za uporabo mifepristona in misoprostola na Ginekološki kliniki v Ljubljani

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani uporabljamo za UPN do 6. tedna gestacije, to je do 49. dneva, šteto od prvega dne zadnje menstruacije, kombinacijo antiprogestagena (mifepriston, RU 486) in analoga prostaglandina E1 (misoprostol). Žensko, ki zahteva UPN, pregledamo z ultrazvokom. Če je intrauterina nosečnost manjša od 7 tednov, ji po razlagi o možnih postopkih (kirurška metoda, abortivna tableta) in ureditvi formalnosti (privolitev, seznanjenje z zapleti, prijava fetalne smrti) preverimo kontraindikacije, opravimo laboratorijske preiskave (hemoglobin, krvna skupina), izmerimo krvni tlak.

### Kriteriji za izključitev

Splav z zdravili ni primeren za ženske, ki še dojijo, za tiste, ki imajo nizke vrednosti hemoglobina, boleznij jeter, kronične bolezni oz. stalno jemljejo zdravila, imajo prenzek sistolni (pod 90 mm Hg) ali previsok diastolni (nad 100) krvni tlak, če v zadnjih dveh letih kadijo nad 10 cigaret dnevno oz. če sodijo v skupino s povečano nevarnostjo za razvoj ožiljnih bolezni. Izključimo ženske, ki so zanosile z materničnim vložkom, ki so imele poprejšnje operacije materničnega vratu, in tiste, ki so preobčutljive za mifepriston ali misoprostol.

Kontraindikacije za uporabo mifepristona so bolezni nadledvičnice in hormonsko odvisni tumorji, za misoprostol pa stenoza mitralne valvule, glavkom, anemija srpastih celic, bronhialna astma in arterijska hipotenzija.

Vse ženske opozorimo, da v primeru neuspešne prekinitve nosečnosti ni dovolj podatkov, ki bi zagotavljali, da zdravila niso teratogena in odsvetujemo donositev.

### Potek postopka

*Prvi dan.* Po zgoraj opisanem vključitvenem postopku zaužije ženska eno tableto mifepristona (RU 486 200 mg) in lahko odide domov.

*Tretji dan.* Po 36–48 urah od zaužite tablete pride ponovno v ordinacijo in dobi štiri tablete misoprostola (800 mcg). V eni tableti je 200 mcg prostaglandinskega analoga.

Tablete lahko ženska zaužije ali pa ginekolog vloži dvakrat po dve tableti v oba stranska oboka vagine. Po vložitvi tablet v vagino mora ženska ležati vsaj eno uro. V ustanovi ostane na opazovanju še 3–4 ure. Pred odhodom domov jo pregleda ginekolog in oceni uspešnost prekinitve nosečnosti. Vse Rh negativne ženske zaščitimo z Rh o gamom. V prvih štirih urah po vložitvi tablete, kar pomeni v času hospitalizacije, splavi 50 do 70% žensk. Če v tem času ni prišlo do spontanega splava, je pacientka odpuščena in naročena na kontrolni pregled 14. dan.

V času poteka umetne prekinitve nosečnosti z zdravili ženska ne sme jemati indometacinov ali tablet, ki interferirajo s prostaglandini, prav tako ne sme kaditi. Izogibati se mora tudi zdravilom, ki povzročajo hipotenzijo.

*Štirinajsti dan* ponovimo ultrazvočno preiskavo in presodimo uspešnost postopka umetne prekinitve nosečnosti. Naj-

več je bilo dilem, kdaj opredeliti zadebeljeni endometriji kot reziduo-placentarne ostanke. Avtorji menijo, da so placentarni ostanki verjetno prisotni, če z ultrazvočno preiskavo v uterusu ugotovijo homogeno hiperehogeno senco, debelejšo od 20 mm. Če najdejo v uterusu tekočinske odboje – hiper- in hipoehogene sence, poseg odložijo ter predpišejo antibiotik, uterotonik. Ob ponovnem pregledu se dokončno odločijo za morebitno abrazijo.

Svetujemo kontracepcijo in nadaljnje redne ginekološke preglede.

## Zaključki

Ženski, ki želi umetno prekinitev neželene nosečnosti, naša zakonodaja to omogoča do 10. tedna nosečnosti. Večino umetnih prekinitev nosečnosti opravijo v bolnišnici v splošni narkozi z vakuumsko aspiracijo. Če je nosečnost manjša od sedmih tednov, to je do 49. dneva izostanka od prvega dne zadnje menstruacije, se ženska lahko odloči za ambulantno vakuumsko prekinitev v analgeziji ali za prekinitev s kombinacijo abortivnih tablet. Kombinacija oralne uporabe antiprogesterona – mifepristona in vaginalne uporabe prostaglandina – misoprostola je za prekinitev zgodnje nosečnosti uspešna v 92–97%. Metoda je učinkovita in varna, če jo nadzira ginekolog v za to usposobljeni ustanovi.

## Literatura

1. Sitruk-Ware R. Approval of mifepristone (RU 486) in Europe. *Zentralbl Gynecol* 2000; 122: 241–7.
2. Karim SMM. Once a month vaginal administration of prostaglandin E2 in F2 $\alpha$  for fertility control. *Contraception* 1971; 3: 173–83.
3. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguilhaume CJ, Baulieu EE. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue. Study in 16,369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 278–83.
4. Bartley J et al. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception* 2000; 62: 297–303.
5. Bygdeman M, Danielsson KG, Marions L. Medical termination of early pregnancy: the Swedish experience. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55: Suppl 3: 195–6, 204–4.
6. Creinin MD. Medical abortion regimens: Historical context and overview. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S3–S9.
7. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. A comparison of medical abortion (using mifepristone and gemeprost) with surgical vacuum aspiration: Efficacy and early medical sequelae. *Hum Reprod* 1994; 9: 2167–72.
8. Takkar D, Agarwal N, Sehgal R, Buckshee K. Early abortion by mifepristone (RU 486) followed by vaginal gel (meteneprost) versus oral (misoprostol) prostaglandin. *Adv Contracept* 1999; 15: 163–73.
9. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328: 1509–13.
10. Schaff EA, Stadius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *J Fam Pract* 1997; 44: 353–60.
11. Aubeny E, Peyron R, Turpin CL et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhoe) with mifepristone and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: Suppl 2: 85–91.
12. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. *Br Med J* 1993; 307: 532–7.
13. Ashok PW, Penney GC, Flett GMM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 2962–5.
14. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod* 1993; 8: 1502–5.
15. El Refaey H, Templeton A. Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception* 1994; 49: 11–4.
16. El Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995; 332: 983–7.
17. Andolšek L, Pretnar A. Prekinitev nosečnosti z mifepristonom. In: Pajntar M, Trenkič M eds. Prvi kongres ginekologov in perinatologov Slovenije z mednarodno udeležbo. Zbornik prispevkov, 1996, oktober 20–23; Portorož. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Ginekološka sekcija, 1996: 225–5.
18. Davis A, Westhoff C, De Nonno L. Bleeding patterns after early abortion with mifepristone and misoprostol or manual vacuum aspiration. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55: Suppl 3: 141–4.
19. Newhall EP, Winikoff B. Abortion with mifepristone and misoprostol: Regimens, efficacy, acceptability and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S44–S53.
20. Pohls UG, Steck T, Dietl J. Fetal complications associated with unsuccessful attempts at termination of pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000; 204: 153–7.