



## **Amerikos Maisto ir vaistų administracija (FDA) paskelbė svarbią informaciją dėl mifepristono vartojimo saugumo**

2004 m. lapkričio 15 d. JAV Maisto ir vaistų administracija paskelbė naują informaciją apie mifepristono („Mifeprex“, mifegyne ar žinomas kaip RU-486) vartojimo cheminiams abortams saugumą. FDA oficialiame pareiškime nurodo, kad FDA ir „Danco Laboratories“ gavo pranešimų apie sunkių bakterinių infekcijų, užsitęsusio kraujavimo, trūkusio negimdinio nėštumo ir mirties, įskaitant mirties nuo sepsio, atvejus. Šie pranešimai privertė peržiūrėti minėto preparato saugumą ir buvo nutarta, kad preparato charakteristikų santrauka turi būti papildyta nauja informacija apie galimą retą sunkios bakterinės infekcijos, sepsio, kraujavimo ir mirties riziką, kai nėštumui nutraukti vartojamas mifepristonas. Naujojoje informacijoje nurodoma, kad sunkios bakterinės infekcijos ir sepsis gali pasireikšti be įprastinių infekcijos požymių, kaip karščiavimas ar jautrumas palpuojant apžiūrėjimo metu. Informacijoje nurodoma, kad sveikatos priežiūros specialistai turi būti budrūs dėl užsitęsusio kraujavimo, kuris gali rodyti, jog reikalinga chirurginė intervencija, bei negimdinio nėštumo diagnozavimo sunkumo, kuris gali būti nediagnozuojamas fizinės apžiūros metu ir ultragarsu. Oficialiame pareiškime nurodoma, jog FDA numaćiusi tęsti mifepristono vartojimo saugumo stebėseną ir gali imtis tolesnių priemonių.

Kartu norėtume priminti, kad 2002 m. spalio 10 d. pagal sveikatos apsaugos ministro 2002 m. rugsėjo 23 d. įsakymą Nr. 469 sudaryta komisija nagrinėjo mifepristono („Mifegyne“) registravimo Lietuvoje klausimą [Zr.: Pharmacon, 2002, Nr. 20(154)]. Komisijos nariai absoliučia balsų dauguma priėmė sprendimą, kad mifepristoną registruoti Lietuvoje netikslinga. Žemiau trumpai aptariama cheminio aborto nepalankaus poveikio rizika moters sveikatai.

Mifepristono vartojimas abortui sukelti nėra chirurginio aborto alternatyva, nes po cheminio aborto dažnai prireikia atlikti ir chirurginę intervenciją. Apie tai liudija ir preparato charakteristikų santraukoje nurodytos kontraindikacijos bei teiginys, jog „mifepristonas lengvina gimdos kaklelio išsiplėtimą, tačiau duomenų, įrodančių, jog dėl to mažėja su jo plėtimu susijusių ankstyvų ar vėlyvų komplikacijų dažnis, nėra“. Mifepristono sukeltos nepageidaujamos reakcijos (NRV) pasitaiko 4–6 kartus dažniau nei darant chirurginį abortą. Žemiau nurodytos mifepristono sukeltos NRV ūmiu periodu vertinamos kaip labai dažnos (t. y. > 10%), dažnos (1–10%) ir nedažnos (0,1–1%).

Literatūros duomenimis, vartojant abortui mifepristoną, tebesitęsiantis nėštumas, dalinis abortas, nesivystantis nėštumas kartu paėmus pasitaiko vidutiniškai apie 10% (Aubeny ir kt., 1995; Spitz ir kt., 1998); chirurginio aborto metu – 2,3% (Paul ME, 2002), bet tai priklauso nuo nėštumo trukmės. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos tyrimą iki 35 nėštumo dienos cheminio aborto metu šis procentas padidėja dvigubai (WHO, 2000 m.). Mifepristoną vartojant 56–63 nėštumo dieną dalinis abortas pasitaiko iki 23% atvejų (Spitz ir kt., 1998).

Palyginti su chirurginiu abortu, po mifepristono sukeltos aborto gerokai ilgiau trunka kraujavimas (vidurkis apie 15 dienų). 8% atvejų kraujavimas trunka iki 30 dienų. Viena iš užsitęsusio kraujavimo priežasčių – mifepristono sukelta sutrikusi endometriumo regeneracija. Be to, kaip parodė eksperimentiniai tyrimai, mifepristonas lėtina žaizdų gijimą. 1–2% moterų dėl nukraujavimo buvo reikalinga kraujo transfuzija.

Infekcija: dažniausiai endometritas, užfiksuotas apie 1–10% moterų po cheminio

aborto. Šaltkrėtis cheminio aborto metu būna iki 32% atvejų. Literatūroje nurodoma, kad dėl metodo ypatumų (abortas atliekamas namų sąlygomis, užsitęsęs kraujavimas, sutrikusi endometriumo regeneracija, dažnas karščiavimas) antibiotikus tikslinga skirti visoms pacientėms.

Po cheminio aborto mifepristonu atsiranda gimdos arterioveninių malformacijų. Tai gali būti susiję su sutrikusia endometriumo regeneracija, užsitęsusiu žaizdų gijimu, dėl imuninių ir uždegiminių procesų. Ši komplikacija gali lemti patologinę tolesnių nėštumų eigą, kraujavimus nėštumo metu.

Aprašyti piktybinio trofoblastinio tumoro atvejai po mifepristono vartojimo, kai buvo nepilnas abortas. Tokia rizika kyla, nes net klinikinių tyrimų metu iki 6% pacienčių neatvyksta tolesnių vizitų. Iš tikrųjų tai gali pasitaikyti dar dažniau.

Apie 5,4–8% moterų viduriuoja, pykinimas pasitaiko 31–66%, vėmimas – 20–31% moterų. Pavartojus misoprostolio šis šalutinis poveikis dar dažniau pasitaiko.

Svarbu pažymėti ir galimas retai pasitaikančias nepageidaujamas reakcijas: antinksčių nepakankamumas (mifepristonas slopina antinksčių funkciją), kardiovaskulinė patologija, krešėjimo sistemos sutrikimai, nėštumui tebesitęsiant yra vaisiaus apsigimimų rizika.

Pažymėtina, kad nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai atrinktos sveikos moterys pagal griežtus įtraukimo kriterijus (pvz., cheminis abortas nerekomenduojamas rūkančioms moterims, nes nėra atlikta tyrimų su rūkančiomis).

Kitas preparatas (misoprostolis), vartojamas kartu su mifepristonu, gali sukelti gimdos hiperstimuliacijos sindromą (iki 7,9%), dėl to gali plyšti (ypač po Cezario pjūvio, kelis kartus gimdžiusioms moterims) gimda (Zust S. ir kt., 2001).

Sveikatos apsaugos ministro 2002 m. rugsėjo 23 d. įsakymu Nr. 469 sudarytai komisijai svarstant mifepristono registracijos klausimą buvo atkreiptas dėmesys į tai, jog

Lietuvos sąlygomis atokių rizikos būklių tyrimų duomenys ypač svarbūs ir dėl žemiau nurodytų priežasčių: nežinomi atokaus mifepristono vartojimo nepalankaus poveikio rezultatai, nėra išsamių tyrimų apie mifepristono vartojimo riziką kitiems nėštumams, nežinoma nevaisingumo rizika. Mifepristonas sutrikdo endometriumo regeneraciją, lėtina žaizdos gijimą, sukelia arterioveninių malformacijų, cheminio aborto metu dažna moters lytinių organų infekcija, dažnai reikalinga papildoma chirurginė intervencija. Visa tai didina nevaisingumo riziką. Nėra klinikinių tyrimų duomenų apie cheminio aborto sukeltą vėlesnių nėštumų patologijos riziką, išsamių atokios patologijos rizikos palyginamųjų cheminio ir chirurginio aborto tyrimų.

Nežinoma poabortinio sindromo rizikos tikimybė. Cheminis abortas dėl metodo savitumų yra susijęs su didesne psichoemocine trauma (moteris turi stebėti ir surinkti pasišalinusias vaisiaus dalis, kad būtų įsitikinta, jog įvyko pilnas abortas). Gali padidėti įvairios psichiatrinės patologijos rizika (depresijos, priklausomybių psichozės, savižudybė). Moterys, kurių pirmas nėštumas baigiasi dirbtiniu abortu, 5 kartus dažniau nei normaliai gimdžiusios moterys vartoja narkotines medžiagas ir 4 kartus dažniau nei moterys po spontaninio pirmo nėštumo persileidimo. Be to, literatūroje nurodoma, kad pats preparatas gali turėti nepalankų poveikį psichoemocinei būklei (mifepristonas gali paskatinti ilgai besitęsiančius centrinės nervų sistemos, emocinius sutrikimus, gali sutrikti miegas). Suomijos ir Anglijos mokslininkų tyrimai rodo, kad savižudybės rizika po aborto (per metus po aborto) yra aiškiai patikimai didesnė, palyginti su normaliai gimdžiusiomis moterimis. Lietuvoje savižudybės problema yra ypač aktuali. Be to, mažai tyrinėta sunkių psichiatrinių reakcijų rizika cheminio aborto metu, apie tai pabrėžiama mokslinėje spaudoje. Literatūroje yra duomenų, kad po chirurginio aborto iki 30% padidėja krūties vėžio rizika. Kai abortas atliekamas pirmą nėštumo trimestrą, ši rizika siekia iki 50%. Nėra retrospektyvinių tyrimų duomenų, kokia krūties vėžio rizika po cheminio aborto, kuris kaip tik ir skirtas nutraukti ankstyvą nėštumą.

Mifepristono įteisinimas medicinos praktikoje susijęs su keletu socialinių

problemų. Pagal statistiką, Lietuvoje abortų dažnis yra kelis kartus didesnis nei Europos Sąjungos šalyse. Taigi mifepristono sukkelto nepageidaujamo poveikio riziką Lietuvoje būtų sunku prognozuoti. Tai, kad cheminis abortas yra mažiau saugus už chirurginį, rodo, jog jo registracija yra susijusi ir su papildomais etiniais ir socialiniais aspektais. Apsvarsčiusi visus aspektus sveikatos apsaugos ministro 2002 m. rugsėjo 23 d. įsakymu Nr. 469 sudaryta komisija absoliučia balsų dauguma priėmė sprendimą: „Įvertinus etinius ir socialinius aspektus, Mifegyne Lietuvoje registruoti netikslinga“.

### **Literatūra**

1. FDA Statement. FDA to announce important labeling changes for mifepristone. For immediate release. November 15, 2004. 2. RM DeHart et al. Mifepristone. *Annals of pharmacotherapy*. 2001.35.707; 3. Spitz IM et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) and increased doses of misoprostol. *Int. J. Fert.* 1995; 40. 85. 4. Cabezas E. Medical versus surgical abortion. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1999. 63. S141; 5. Brind J. et al. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer. A comprehensive review and meta-analyses. *J. Epidemiol. Community Health.* 1996. 50. 481. 6. Reardon DC et al. Abortion and subsequent substance abuse. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2000. 26.61. 7. Grissler M et al. Suicides after pregnancy in Finland, 1987-94: register linkage study. *BMJ.* 1996. 313. 1431. 8. Wiebe ER et al. Arteriovenous malformations of the uterus associated with medical abortions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2000. 71. 155. 9. Wiedmann K et al. Antiglucocorticoid treatment disrupts endocrine cycle and nocturnal

sleep pattern. *Eur. Arch. Psych Clin Neurosc.* 1992. 241. 372. 10. Wagaarachi Pt et al. Medical management of early fetal demise using a combination of mifepristone and misoprostol. *Hum. Reprod.* 2001 205. 43. 11. Zust S et al. Adverse effects of misoprostol in pregnancy. 2001 205. 43. 12. Qiu X et al. Study of histopathology of endometrium following termination of early pregnancy using mifepristone. 1999. 34. 272. 13. Jin I et al. Clinical study of four cases with malignant gestation trophoblastic tumor after mifepristone abortion. 2000. 35. 733. 14. Vargas FR. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am. J. Med. Genet.* 2000. 95. 302. 15. WHO study. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol from early medical abortion: a randomised trial. *Br J Obstet and Gynecol.* 2000.107. 524. 16. Tcanenen I. Mifepristone impaires post-surgical wound healing. *Med Sc Mon.* 2002. 8. 397. 17. Miller WB. Et al. Testing a model of the psychological consequences of abortion. *Am. Psych. Assoc.* 1998. 18. J.R.Cougle et al. Depression associated with abortion and childbirth: a long-term analysis of the NLSY cohort. *Med.Sci.Mon.* 2003.

VVKT Poregistracinio vertinimo poskyrio  
vedėja Margarita Maskeliūnaitė

VVKT Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų  
skyriaus vedėjas

Donatas Stakišaitis

2004 gruodis

### **Gydytojų dėmesiui !**

**Pranešimus apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistus siųskite  
nemokamu VVKT faksu: 8-800 20131  
VVKT ragina Lietuvos gydytojus pranešti stebėtas NRV.**

“Farmakologinio budrumo” redaktorė Margarita Maskeliūnaitė