

В 1980 г. в лаборатории французской фармацевтической компании «Руссель Уклаф СА» был синтезирован первый антигестаген – мифепристон. Проведенные исследования доказали его эффективность для прерывания нежелательной беременности, и впоследствии медикаментозный аборт был назван «революцией XXI века». В настоящее время для медикаментозного прерывания беременности мифепристон разрешен во многих странах мира, а с 1999 г. и в России. В настоящей статье подробно рассматриваются особенности использования препарата в медицинской практике, показания и противопоказания к применению.

Мифепристон: особенности использования препарата в акушерской и гинекологической практике

Г.Б. Дикке,

д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки и образования, эксперт Российской Ассоциации «Народонаселение и Развитие», консультант ООН, ЮНФПА, ВОЗ, медицинский директор ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА», г. Москва,

Д.М. Кочев,

генеральный директор ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА», г. Москва

Механизм действия препарата

Мифепристон – уникальный синтетический гормональный препарат, представитель группы 19-норстероидов. Обладая сильным сродством к рецепторам прогестерона и связываясь с ними, мифепристон, как показали исследования *in vitro* и эксперименты на животных, действует как конкурентный антагонист этого гормона. Основываясь на том факте, что мифепристон, несмотря на высокое сродство к прогестероновым рецепторам, не проявляет прогестагенного эффекта, а напротив, ингибирует действие прогестерона в организме, препарат используют для прерывания беременности (для поддержания которой необходим прогестерон)¹.

Известно также, что мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием и, предположительно, антиминералокортикоидной активностью². Мифепристон также влияет на активность других рецепторных систем³:

- восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, сниженную под действием прогестерона;

¹ Chan C.C., Lao T.T., Ho P.C., Sung E.O., Cheung A.N. The effect of mifepristone on the expression of steroid hormone receptors in human decidua and placenta: a randomized placebo-controlled double-blind study // J. Clin Endocrinol Metab. 2003. Dec; 88 (12): 5846–50.

² Сергеев П.В., Карева Е.Н., Ткачева Н.Ю., Высоцкий М.М. Антипрогестины // Проблемы эндокринологии. 1994. № 3. С. 53–54.

³ Карева Е.Н., Соловьева Е.В., Кирпичникова Н.В., Туманов А.В. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 4. С. 72–76; Сергеев П.В., Карева Е.Н., Ткачева Н.Ю., Высоцкий М.М. Антипрогестины // Проблемы эндокринологии. 1994. № 3. С. 53–54.

- в доношенном сроке беременности активирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду сокращений;
- изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки: увеличивается уровень цАМФ и снижается уровень цГМФ, что приводит к релаксации шейки матки;
- повышает чувствительность миометрия к интерлейкину-1 β накануне родов за счет увеличения синтеза и экспрессии их рецепторов на поверхности клеток миометрия, что приводит к нормализации сократительной деятельности матки;
- ингибирует синтез рецепторов простагландина E₂ в эндометрии;
- оказывает модифицирующее действие на эстрогензависимые изменения в эндометрии и миометрии;
- мифепристон не взаимодействует с эстрогеновыми рецепторами, однако ингибирует влияние эстрогенов на матку.

Считается, что мифепристон оказывает функциональное антиэстрогенное действие, механизм которого неясен. Выявлено повышение уровня эстрогеновых рецепторов под действием мифепристона, что связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола.

При пероральном приеме 100–800 мг мифепристона препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и через 0,7–1,5 ч его концентрация в плазме крови составляет в среднем 2,5 мг/л¹. В плазме 98,0% мифепристона находится в связанном с белком состоянии. Через 12–72 ч концентрация препарата снижается наполовину. Важно отметить, что концентрации мифепристона в крови через 72 ч после приема 100, 200, 400, 600 или 800 мг препарата не отличаются².

Использование в медицинской практике

В настоящее время мифепристон для медикаментозного прерывания беременности официально разрешен в более чем 40 странах мира, включая практически все страны Западной Европы (за исключением Мальты, Ирландии, Италии и Португалии), многие страны Восточной Европы (за исключением Польши), США, Израиль, Индию, Новую Зеландию, Чили, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Тунис и др., и с 1999 г. – Россию. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила мифепристон (2004 г.) и мизопропростол (2010 г.) в Перечень основных лекарственных средств. В нашей стране мифепристон производится с 2002 г. под торговой маркой «Пенкрофтон». В настоящее время в России зарегистрировано пять брендов мифепристона, в т. ч. два – производимых на внутреннем рынке.

К сведению

По оценке международных экспертов, на январь 2010 г. в мире существует опыт более чем 40 млн медикаментозных аборт, из них значительная часть выполнена в Китае (ежегодно 10 млн аборт, то медикаментозным методом), более 1 млн – в Европе, и более 842 тыс. – в США.

¹ Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential // *Drugs*. 1993. V. 45. P. 384–409.

² Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential // *Drugs*. 1993. V. 45. P. 384–409; Fiala C. Improving medical abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analog. *Stockholm*, 2005; Herten H. Research on regimens for early medical abortion // *J. Am. Med. Womens Assoc.* 2000. V. 55. P. 133–136.

В развитых странах частота использования медикаментозного аборта в структуре всех методов прерывания беременности достигает от 40,0–60,0% (европейские страны, США) до 80,0% (Франция). В России этот показатель составляет всего 4,2% (на 2010 г.).

Первая схема, которая была рекомендована для практического использования, включает назначение 600 мг мифепристона с последующим введением небольшой дозы простагландина при сроке беременности до 49 дней аменореи, при этом беременность прерывалась в 95,0% случаев. Проведенные в то время клинические испытания показали, что максимальный abortивный эффект достигается при введении простагландина через 36–48 ч после приема мифепристона¹.

Дальнейшие исследования были посвящены поиску оптимального режима, наиболее приемлемого простагландина, доз и путей его введения, а также возможности расширения сроков беременности, при которых эта комбинация может применяться без снижения эффективности и повышения рисков.

Было обнаружено, что концентрация мифепристона в крови через 72 ч после введения препарата практически не зависит от его дозы. Данные многоцентровых исследований, проведенных по протоколам ВОЗ, свидетельствуют, что эффективность мифепристона в дозе 125 мг, разделенной на 5 введений по 25 мг, не уступает однократной 600 мг². На сегодняшний день существуют доказательные данные, что мифепристон в дозе 200 мг по сравнению с 600 мг в комбинации с мизопростолом имеет одинаковую эффективность в достижении полного аборта (1,07, 95,0% ДИ 0,87–1,32), что отражено в базе Кокрейна и обзоре ВОЗ (2006 г.)³.

В схемах, используемых для медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона, ранее применяли различные синтетические аналоги простагландинов – сульпростон, мизопростол, гемепрост, реже – метенепрост и др. Мизопростол, в отличие от других препаратов, выпускается в таблетках, не требует специальных условий хранения и стоимость его значительно ниже. Мизопростол, применяемый в комбинации с мифепристоном, может вводиться внутрь, буккально, сублингвально или вагинальным путем, что создает дополнительные преимущества перед другими простагландинами. Учитывая это, в настоящее время для целей прерывания беременности рекомендован и используется именно мизопростол. Эффективность прерывания беременности при сроке до 49 дней аменореи практически не зависит от способа введения мизопростола. Однако при системном введении (внутри) отмечается более высокая частота побочных эффектов⁴, таких как лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея. С увеличением срока беременности способ введения играет определенную роль, т. к. максимальная концентрация действующего вещества в кро-

¹ Grossman D. Медикаментозные методы проведения аборта в первом триместре: Комментарий БРЗ. Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: ВОЗ (перевод с англ.), 2003.

² Терапевтические методы прерывания беременности. Доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1999.

³ Fiala C. Improving medical abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analog. Stockholm, 2005; *Kulier R. et al. Medical methods for first trimester abortion. 2011. The Cochrane Collaboration* <http://www.cochrane.org>.

⁴ Grossman D. Медикаментозные методы проведения аборта в первом триместре: Комментарий БРЗ. Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: ВОЗ (перев. с англ.), 2003.

ви и продолжительность его действия выше при вагинальном или сублингвально-введении¹.

Е. Aubeny (2001 г.) предложена модификация схемы, заключающаяся в приеме второй оральной дозы 400 мкг мизопростола через 3 ч после первой, если к этому времени еще не произошел аборт². Дальнейшие исследования не подтвердили преимущества введения повторных доз в первом триместре, но они оказались весьма эффективными во втором триместре.

Схемы медикаментозного аборта с редуцированной дозой мифепристона (200 мг) при сроке до 63 дней аменореи применяются за рубежом уже в течение 10 лет (рекомендации ВОЗ 2003 г.). Однако в России до недавнего времени применялась схема с использованием 600 мг мифепристона и только при сроке до 42 дней аменореи в соответствии с инструкциями к препаратам, зарегистрированным в нашей стране. Только в 2012 г. был зарегистрирован еще один бренд «Мифепристон» (Бэйджинг Зижу Фармасьютикал, Китай), в инструкции к которому указана рекомендованная дозировка мифепристона 200 мг в комбинации с мизопростолом. В связи с этим 2012 г. можно назвать переломным для использования медикаментозного аборта в России.

Показания для применения мифепристона

Мифепристон – единственный антипрогестин, используемый в клинической практике, и область его применения за последние несколько лет значительно расширилась.

Первое показание для применения мифепристона, сложившееся исторически, – это прерывание нежелательной беременности, как альтернатива хирургическому аборту. На основании многочисленных исследований, проведенных в последние годы, были разработаны, изучены, внедрены и рекомендованы ВОЗ (2012 г.) схемы медикаментозного прерывания беременности для использования в странах, где аборт разрешен законом, на всех сроках беременности (до 22 нед.) (таблица).

Современные схемы медикаментозного аборта в первом триместре (до 22 недель беременности), имеющие доказанную эффективность

Режимы	Сроки	Критерии доказательности	Настоятельность рекомендаций
1	2	3	4
Мифепристон 200 мг орально Мизопропростол 400 мкг орально (или вагинально, буккально, сублингвально) через 24–48 ч	До 49 дней	A	Высокая
Мифепристон 200 мг орально Мизопропростол 800 мкг вагинально (или под язык или буккально) через 36–48 ч	50–63 дней	A	Высокая

¹ Chan C.C., Lao T.T., Ho P.C., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation // Hum Reprod. 2003. Nov. 18 (11). P. 2315-8; Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C., Ellertson C. et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial // J. Am. Med. Assoc. 2000. V. 284. P. 1948–1953; Sing K.C., Ummat S., Rajaram S., Goel N. First trimester abortion with mifepristone and sublingual misoprostol: a pilot study. Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol. 2005; 45 (6): 495–8.

² Aubeny E. A two-stage increase in the dose of misoprostol improves the efficacy of medical abortion with mifepristone and prostaglandins // Eur. J. Contracept Reprod Health Care. 2001. № 6. P. 54–57.

1	2	3	4
Мифепристон 200 мг орально Мизопростол 800 мкг вагинально через 36–48 ч и далее по 400 мкг вагинально или под язык каждые 3 ч до 4 доз	64–84 дней	В	Низкая
Мифепристон 200 мг орально Мизопростол 800 мкг вагинально или 400 мкг внутрь через 36–48 ч и далее по 400 мкг вагинально или под язык каждые 3 ч до 4 доз	12–22 недели	В	Высокая

Эффективность применения мифепристона с учетом рекомендованных схем составляет, по данным разных авторов, до 98,9%¹. Однако в России применение метода ограничено из-за несовершенства нормативной базы.

Кроме медикаментозного прерывания беременности, в течение ряда лет мифепристон также используется в качестве средства экстренной контрацепции. Его использование позволяет предотвратить наступление беременности в 85,0–86,0% случаев, при условии применения в течение ближайших 5 суток после незащищенного полового акта в дозе 10 мг. Преимущества метода экстренной контрацепции с помощью мифепристона были продемонстрированы в проводимом ВОЗ рандомизированном клиническом исследовании: 10 мг мифепристона в сравнении с двумя схемами использования левоноргестрела (две дозы по 0,75 мг и однократной дозы 1,5 мг) и методом Юзпе. Эффективность мифепристона была выше и составила 79,8% по сравнению с 59,2% для левоноргестрела; частота побочных эффектов в обоих случаях была менее 10,0%.

После накопления опыта применения мифепристона для прерывания беременности в первом и втором триместре, появились исследования, посвященные возможности его использования для подготовки шейки матки и индукции родов в доношенном сроке и более 41 нед.² Было показано, что через 48 ч после приема 150 мг мифепристона в первом триместре беременности в шейке матки наблюдаются выраженные признаки коллагенолиза, как накануне родов. При введении мифепристона в течение двух дней по 200 мг частота самопроизвольного развития родовой деятельности составляет 54,0%, средний интервал от начала терапии до родов – 51,8 ч против 18,0% и 74,5 ч при приеме плацебо соответственно. Показано, что промежуток времени от начала лечения до начала родов в среднем составляет 36,8 ± ± 1,6 ч при использовании мифепристона и 44,5 ± 14,7 ч – после приема плацебо. Роды через естественные родовые пути произошли у 87,5% женщин, получавших мифепристон, и у 70,8% женщин после приема плацебо.

Однако роль мифепристона в индукции родов и возможные осложнения, связанные с его применением, по мнению специалистов, еще недоста-

¹ WHO, Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost a multicentre comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone // *Fertil.Steril*, 1991; 56: 32–40.

² Баев О.Р., Румянцева В.П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // *Фарматека*, 2011. № 13. С. 75–79; Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2001. № 4. С. 34–37; Сидорова И.С., Габриелян А.Р. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004. № 6. С. 62–64; Guacalone P.L. et al Cervical ripening with mifepristone before labor induction: a randomized study // *Obstet Gynecol*. 1998 Oct 92(4 pt1). P. 487–92; Stenlund P.M., Ekman G. et al. Induction of labor with mifepristone – a randomized, double-blind study versus placebo // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999. Oct. 78 (9). P. 793–8.

точно изучены. Также многие вопросы клинического использования мифепристона в акушерской практике остаются неразработанными – недостаточно научных работ, доказывающих его безопасность для матери и плода в третьем триместре беременности, и рандомизированных исследований, которые показывают преимущества данного препарата в прерывании беременности или родовозбуждении.

Мифепристон применяется также для подготовки шейки матки у женщин перед хирургическим абортом (200 мг перорально или вагинально за 36 ч до выполнения аборта), что значительно упрощает процедуру, сокращает время, затрачиваемое на ее выполнение, снижает частоту общеизвестных осложнений¹.

Кроме того, мифепристон применяется в гинекологии при лечении миомы матки, эндометриоза, синдрома Кушинга, злокачественных новообразований.

Наиболее разработанным является вопрос адъювантной терапии лейомиомы матки². При применении мифепристона у женщин с симптоматической лейомиомой матки в суточной дозе 5 и 10 мг в течение 6 мес., было отмечено, что средний объем матки уменьшился с незначительной разницей в обеих группах: на 48,0% – в группе пациенток, принимавших мифепристон в дозе 5 мг, и на 49,0% – в группе пациенток, принимавших мифепристон в дозе 10 мг.

Результаты клинических испытаний мифепристона в лечении эндометриоза³ свидетельствуют о том, что доза мифепристона 50 или 100 мг в день приводит к уменьшению симптомов заболевания, но без существенных изменений степени заболевания. По другим данным, при приеме этих же доз мифепристона наблюдалось уменьшение болей и регресс эндометриоидных очагов (55,0%).

В настоящее время ведутся клинические испытания мифепристона у женщин с прогрессирующим раком молочной железы, плохо поддающимся гормональному лечению. Кроме того, мифепристон имеет потенциал как антивирусный агент и препарат для лечения менингиома, остеопороза, повышенного давления, аменореи, глаукомы и рака толстой кишки.

Противопоказания для использования мифепристона

Заболевания и состояния, при которых применение мифепристона противопоказано:

- внематочная беременность или подозрение на нее;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- острая и хроническая печеночная недостаточность;
- острая и хроническая надпочечниковая недостаточность;
- наличие в анамнезе аллергической реакции на мифепристон.

Перечисленные заболевания следует расценивать как абсолютные противопоказания для применения препарата.

¹ Grossman D. Медикаментозные методы проведения аборта в первом триместре: комментарий БРЗ / пер. с англ. Женева: ВОЗ, 2003 (Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ).

² Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология. 2011. № 3. С. 12–18.

³ Кира Е.Ф., Рябцева М.В., Самойлова Т.Е. Роль антипрогестинов (мифепристона) в лечении эндометриоидной болезни // Акушерство и гинекология. 2008. № 6. С. 9–11.

Имеется ряд относительных противопоказаний, когда использование препарата возможно, но с осторожностью и под более тщательным контролем врача:

- длительная кортикостероидная терапия;
- острые воспалительные заболевания женских половых органов;
- заболевания крови, угрожаемые по кровотечению;
- инсулинозависимая форма сахарного диабета;
- бронхиальная астма (тяжелые формы) и хронические обструктивные заболевания легких;
- курящие женщины старше 35 лет (без предварительной консультации терапевта).

Рекомендуемый объем обследования перед прерыванием беременности:

- УЗИ органов малого таза;
- мазок на степень чистоты влагалищного секрета;
- дополнительные методы обследования по показаниям (анализ крови на группу крови и резус-принадлежность у первобеременных).

Кроме указанных выше исследований, могут быть выполнены и другие, при необходимости уточнения состояния женщины и в целях профилактики осложнений.

Роль медицинских работников в оказании медицинской помощи при нежелательной беременности и медикаментозном аборте

Информирование населения и доступность медицинской помощи являются важными элементами обеспечения безопасности абортов. В равной степени имеет значение информирование и обучение медицинского персонала, предоставляющего эти услуги.

Ситуация, характеризующая такой показатель качества предоставления услуг по вопросам репродуктивного выбора в России, как информированность и доступность, отличается тем, что, при законодательно закрепленном праве женщины на аборт, существует множество скрытых препятствий. Так, группой исследователей выявлены низкая информированность населения о своих репродуктивных правах, директивность «консультирования», которое представляет собой попытку повлиять на решение женщины или контролировать его, стигматизация аборта с детоубийством, отсутствие психологической поддержки, недостаточное качество консультирования до и после аборта.

Опыт развитых стран показывает, что немногие женщины, обращающиеся за абортом, действительно нуждаются в «консультировании» относительно решения об аборте, но они нуждаются в получении информации о выборе метода прерывания беременности и обезболивания, о том, что происходит во время процедуры, а также информации, предоставляемой после аборта: симптомах возможных осложнений и обращении за помощью при их возникновении, возобновлении сексуальных отношений, профилактике инфекций, передаваемых половым путем, методах контрацепции. Привлечение партнеров возможно, но только по просьбе женщины, чтобы защитить ее право на конфиденциальность и частную жизнь.

Однако если медицинские работники не обучены качественному консультированию или не заинтересованы в его предоставлении, то, как показывает опыт зарубежных стран, даже введение в специальный закон пункта о проведении консультации до и после аборта не дает ожидаемых результатов.

Медикаментозный аборт является не только высокоэффективным, но и безопасным методом, что может быть достигнуто при достаточном уровне знаний и опыта медицинских работников при его выполнении. Важное значение имеют правильная оценка течения прерывания беременности данным методом и его эффективности, своевременное выявление возможных осложнений и их коррекция, назначение контрацепции для профилактики повторной нежелательной беременности.