

УДК 618.39-085.2/.3

***ПРИМЕНЕНИЕ МИФЕПРИСТОНА В АКУШЕРСКО-
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***

Храмов А. А.

Студент,

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева,*

Саранск, Россия

Абрамова С. В.

К. м. н., Доцент,

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева,*

Саранск, Россия

Нечайкин А. С.

К. м. н., Доцент

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева,*

Саранск, Россия

Большкина Ю. С.

Студент,

*Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева,*

Саранск, Россия

Аннотация. В современной медицинской практике широко применяют антигестагенную терапию, одним из вариантов которой является препарат мифепристон («Женале», «RU-486», «Гинестрил», «Пенкрофтон» и др.), однако возможности этой терапии при различной патологии еще далеко не исчерпаны. В акушерско-гинекологической практике мифепристон

применяется для посткоитальной (экстренной) контрацепции, прерывания нежелательной беременности, при неразвивающейся беременности, как альтернатива *abrasio cavi uteri*, лечения миомы матки, а также для подготовки шейки матки к родам в случае ее незрелости.

Ключевые слова: мифепристон, беременность, аборт, фармакологический аборт, осложнения.

APPLICATION OF MYFEPRISTON IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL PRACTICE

Khramov A. A.

Student,

*National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev,
Saransk, Russia*

Abramova S. V.

K. M. N., Associate professor,

*National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev,
Saransk, Russia*

Nechaikin A. S.

K. M. N., Associate professor,

*National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev,
Saransk, Russia*

Bolkina Yu. S.

Student,

*National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev,
Saransk, Russia*

Annotation. In modern medical practice, antigestagenic therapy is widely used, one of the variants of which is the drug mifepristone («Zhenale», «RU-486», «Ginestril», «Pencrofton», etc.), but the possibilities of this therapy with various pathologies
Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

have not yet been exhausted. In obstetric and gynecological practice, mifepristone is used for postcoital (emergency) contraception, the termination of unwanted pregnancy, in undeveloped pregnancy, as an alternative to abrasio cavi uteri, the treatment of uterine myoma, as well as to prepare the cervix for childbirth in case of its immaturity.

Keywords: mifepristone, pregnancy, abortion, pharmacological abortion, complications.

В 1980 г. во Франции группой исследователей компании Roussel Uclaf был синтезирован антигестаген (антипрогестин) RU-486, который впоследствии получил международное непатентованное наименование мифепристон [15].

В 1988 г. (через 8 лет после создания) во Франции и Китае клинически апробировали мифепристон в качестве медикаментозного abortивного средства на ранних сроках беременности. Начиная с 1990 г. мифепристон стали применять в Великобритании, Швеции, США. В России препарат был зарегистрирован в 2005 г. под торговой маркой «Пенкрофтон».

Мифепристон - это синтетический стероидный препарат для перорального применения. Обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, мифепристон действует как его антагонист. Механизм abortивного действия мифепристона основан на его антипрогестероновом эффекте, обусловленном блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов в эндометрии и миометрии, что в свою очередь приводит к подавлению развития трофобласта, повреждению и отторжению децидуальной оболочки, появлению маточных сокращений, развитию менструальноподобного кровотечения, что клинически проявляется медикаментозным абортom [10; 15].

Мифепристон проявляет контрацептивный эффект, который связан с агонистическим воздействием на рецепторы прогестерона, что проявляется в блокировке гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (происходит ингибирование овуляции), нарушается перистальтика маточных труб, гормонально-обусловленные изменения в эндометрии предотвращают возможность имплантации плодного яйца в полости матки. Мифепристон («Женале», «Гинепристон») в дозе 10 мг применяют в качестве экстренной контрацепции [12].

В современном практическом акушерстве проблема подготовки к родам при беременности высокого риска остается крайне актуальной. В последнее время в связи с увеличением частоты акушерской и экстрагенитальной патологии нередко возникает необходимость в проведении индуцированных родов.

Вместе с тем известно, что наиболее важным критерием благоприятного исхода родов при родовозбуждении является зрелость шейки матки. Индукция родов при ее неподготовленности ведет к различным осложнениям родового процесса, отрицательным последствиям для матери и плода, росту оперативных вмешательств.

В связи с этим представляет значительный интерес использование мифепристона для подготовки шейки матки к родам. В многочисленных исследованиях убедительно доказана эффективность использования для подготовки к родам препаратов простагландинов в виде итрацервикальных и вагинальных гелей, свечей. В то же время одним из осложнений данного метода является гиперстимуляция матки и, как следствие, развитие дистресса плода. В этом отношении синтетические антигестагены (мифепристон) имеют преимущества. Мифепристон не вызывает гиперстимуляции миометрия, в связи с чем использование данного препарата можно рассматривать как альтернативный способ подготовки к родам при осложненном течении беременности (гипертензивные расстройства во время беременности, Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

преэкламсия, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода), то есть в тех случаях, когда возможная гиперстимуляция на фоне введения простагландинов нежелательна [4]. Данный метод не оказывает отрицательного влияния на течение экстрагенитальной патологии женщин, состояние плода, создает условия для спонтанного развития регулярной родовой деятельности, в связи с чем снижается частота оперативного родоразрешения и акушерских осложнений с ними связанных [5]. Однако, назначение мифепристона у беременных с исходно «незрелыми» родовыми путями не всегда дает желаемый результат и требует дополнительного введения простагландинов. Углубленного же изучения степени эффективности мифепристона в зависимости от исходного состояния родовых путей не проводилось. Также недостаточно научных работ, свидетельствующих о его безопасности для матери и плода в III триместре беременности при различных осложнениях ее течения.

В связи со сказанным актуальное значение приобретает поиск новых рациональных схем прединдукционной подготовки мифепристоном в сочетании с другими препаратами для достижения оптимального уровня «созревания» шейки матки в короткие сроки с минимальным риском для матери и плода [4].

В настоящее время медикаментозный аборт признан во всем мире самым эффективным и безопасным методом прерывания нежелательной беременности, в России в 2015 г. опубликованы клинические рекомендации (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности», регламентирующие все аспекты этого метода. Исторически это было первое показание для применения мифепристона — в 80-е гг. XX в. изучение препарата проводили на беременных самках животных и, чтобы сертифицировать препарат как можно скорее, использовали высокие дозы мифепристона (600 мг) на сроке гестации менее 63 дней аменореи [13]. Для оптимизации условий применения мифепристона, достижения максимального

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

эффекта, минимизации осложнений, в том числе неуспешного абортивного вмешательства, требующего оперативного завершения, и при опасениях по поводу риска маточного кровотечения препарат использовали на сроке аменореи ≤ 42 дней. Крупномасштабные исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, свидетельствуют о том, что мифепристон в дозе 200 мг так же эффективен, как и в дозе 600 мг, но на треть ниже по стоимости. C.L. Li et al. (2015), изучавшие эффективность и безопасность низких доз мифепристона в сочетании с мизопростолом для прерывания ультраранней беременности (аменорея ≤ 35 дней), уменьшали дозы мифепристона со 150 до 50 мг, а затем перорально через 24 ч назначали мизопростол в дозе 200 мкг.

Таким образом они выявили, что более низкие дозы мифепристона в сочетании с мизопростолом 200 мкг так же эффективны и безопасны для раннего прекращения беременности, как и более высокие дозы этой комбинации; при этом уменьшалась опасность кровотечений и побочных эффектов [11].

Сочетание мифепристона и мизопростола сокращает время завершения медикаментозного аборта и способствует улучшению качества жизни пациенток, перенесших аборт на сроке 14–21 неделя беременности [8].

В случае применения мифепристона для прерывания беременности и отсутствия эффекта возможна пролонгация беременности, если женщина или семейная пара принимает решение об отказе от аборта. Ранее изучали влияние мифепристона (в дозе 25 мг каждые 12 ч в течение 3 дней) на экспрессию белка E-кадгерина в клетках цитотрофобласта при медикаментозном прерывании беременности. Известно, что E-кадгерин играет важную роль в имплантации, развитии эмбриона и хориона на ранних сроках беременности.

Уровень белка E-кадгерина в ворсинчатом цитотрофобласте клеток в группе мифепристона по сравнению с контрольной группой (вакуумная аспирация содержимого полости матки) оказался достоверно выше [14], что

позволило предположить возможность сохранения и вынашивания беременности после применения мифепристона.

В России незапланированная подростковая беременность чаще всего заканчивается абортами. По данным МЗ РФ только 15% беременностей у девочек-подростков завершаются родами, 75% - абортами, 15% - самопроизвольными выкидышами. Сегодня более 2000 абортс ежегодно проводятся подростками до 14 лет.

Большое количество абортс, высокая частота прерывания первой беременности, неблагоприятное влияние абортс на здоровье и репродуктивную функцию девушки-подростка делают необходимым разработку и внедрение наиболее безопасных методов прерывания беременности [6]. Поэтому, медикаментозный аборт является методом выбора при прерывании беременности у юных беременных (до 18 лет) и у первородящих беременных.

Однако безопасного метода прерывания беременности на сегодняшний день не существует, т. к., фармакологический аборт позволяют избегать только тех осложнений, которые связаны с травматизацией шейки матки и эндометрия.

После абортс у женщин развивается дисфункция эндокринной системы как результат срыва адаптации к формирующейся беременности. Первичным звеном в механизме гормональных изменений после фармабортс является дисфункция гипофиза: отмечается тенденция к увеличению уровня ЛГ и к уменьшению уровня ФСГ. Дисфункция центральных звеньев приводит к функциональным и органическим изменениям в яичниках [7].

В настоящее время применяется большое количество методов для прерывания беременности на поздних сроках. Их можно разделить на две группы: хирургические (дилатация шейки матки и эвакуация плодного яйца, гистеротомия абдоминальная и влагалищная) и медикаментозные

(использование синтетических аналогов простагландинов, антипрогестагенов, ингибиторов синтеза прогестерона) [1].

До недавнего времени прерывание беременности на поздних сроках проводилось путем интраамниального введения гипертонического раствора хлорида натрия, с последующей ревизией полости матки путем *abrasion cavi uteri*. На сегодняшний день используется медикаментозное прерывание беременности на поздних сроках эффективность которого достигает 100% [1].

Медикаментозный аборт следует рассматривать как резерв снижения материнской смертности и заболеваемости, а также улучшения репродуктивного здоровья женщины, напрямую связанный со снижением государственных затрат на ведение осложненных беременностей и выхаживание недоношенных новорожденных.

В последние годы уделяется пристальное внимание «прогестероновой» теории возникновения миомы матки, получены убедительные данные, что прогестерон и его рецепторы в клетках лейомиомы матки вызывают повышение пролиферативной активности [3]. Эту теорию подтверждает эффективное применение препаратов из группы антагонистов прогестерона, или антигестагенов (мифепристона), или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат), ингибирующих рецепторы прогестерона, которые находятся в миоматозных узлах, и обеспечивающих уменьшение узлов миомы [9].

Улипристала ацетат — селективный модулятор рецепторов прогестерона, зарекомендовал себя не только как компонент комбинированного лечения в дополнение к хирургическому методу (уменьшение объема оперативного вмешательства, снижение риска развития пред- и послеоперационных осложнений), но и как самостоятельный препарат медикаментозного органосохраняющего лечения при назначении в длительном прерывистом режиме. Такой подход обеспечивает существенное уменьшение объема матки и миоматозных узлов [2; 3].

По данным других авторов, на фоне терапии антигестагенами существует риск возникновения гиперпластических процессов эндометрия. Так, в исследованиях S.M. Grunberg et al., а также P.A. Martineau и M. Levental отмечены случаи утолщения эндометрия при длительном приеме высоких доз мифепристона (200 мг ежедневно) для лечения неоперабельной менингиомы [2; 13]. По данным R.S. Newfield et al., в терапии синдрома Кушинга мифепристомом в дозе 400 мг в сутки в течение 12 месяцев при гистологической верификации подтверждена простая железистая гиперплазия эндометрия без атипии. Гиперплазия регрессировала после завершения терапии мифепристомом.

Известно, что гиперпластические эффекты отмечены и при более низких дозах мифепристона. S.H. Eisinger et al. наблюдали простую гиперплазию эндометрия (28%) у женщин, получавших 5 или 10 мг мифепристона в день в течение 6 месяцев для лечения миомы матки.

Данные этого исследования были пересмотрены J. Steinauer, и в 25 % случаев гиперплазия эндометрия была подтверждена исключительно в группе с дозой 10 мг. Никто из пациенток в группе с дозой 5 мг не имел эндометриальной гиперплазии [2].

В исследовании Ю. Э. Доброхотовой и др. пациентки получали мифепристон в качестве монотерапии миомы матки в дозе 50 мг в сутки на протяжении 6 месяцев. По данным эхографии отмечалось увеличение толщины и изменение структуры эндометрия по сравнению с контрольной группой, в эндометрии определялись множественные анэхогенные включения. В связи с подозрением на гиперплазию эндометрия 11 (36,7%) пациенткам проведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием. По данным гистологического исследования определялся пролиферативный эндометрий с кистозным расширением желез, что не является морфологической картиной железистой гиперплазии эндометрия [2].

Таким образом, данные о влиянии мифепристона на эндометрий разноречивы и неоднозначны и зависят от совокупности факторов, в том числе от дозы и длительности терапии.

Следовательно, необходимо индивидуально подходить в применении мифепристона в лечении миомы матки.

Антигестагенная терапия представляет собой перспективное направление в акушерско-гинекологической практики, для разработки которого требуются дальнейшие исследования и многоцентровые наблюдения.

Библиографический список:

1. Большакова Н. В., Радынова С. Б., Ивлева Т. С. Исследование эффективности мифепристона в индукции родов на поздних сроках // Материалы XXI научно-практической конференции ученых, аспирантов и студентов НИ МГУ им. Н. П. Огарева. В 3-х частях, Саранск, 2017, с. 183-187.
2. Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю., Гончаров И. Ю. Миома матки. Безоперационное лечение // РМЖ. — 2018. — Т. 26. — № 2-1. — С. 3–6.
3. Леваков С. А., Шешукова Н. А. Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки // Медицинский совет. - 2017. - №2. – С. 136-141.
4. Петрухин В. А., Коваленко Т. С., Ахвледиани К. Н., Капустина М. В., Магилевская Е. В. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам // Медицинский совет. - 2013. - №8. - С. 44-47.
5. Радынова С. Б., Парамонова Т. К., Пичушкина Е. М. «Опыт применения антогонистов прогестероновых рецепторов с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам» // Перспективы развития современной медицины, Сборник научных трудов по итогам международной научно-

- практической конференции. Инновационный центр развития образования и науки, 2014, с. 20-23.
6. Радынова С. Б., Солдатова Ю. Ю. Выбор наиболее безопасного метода прерывания нежелательной беременности у юных пациенток // Новации в медицине и фармакологии, Рязань, 2017 - в. 2, с. 31-33.
7. Радынова С. Б., Солдатова Ю. Ю. Исследование функции яичников у пациенток, перенесших медикаментозный аборт // Основные проблемы в современной медицине. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, 2016, с. 11-15.
8. Dabash R, Chelli H, Hajri S, et al. A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14-21 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(1):40-44.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.02.023>.
9. Hashimoto T, Igarashi J, Hasan AU, et al. Mifepristone promotes adiponectin production and improves insulin sensitivity in a mouse model of diet-induced-obesity. *PLoS One.* 2013;8(11):e79724.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079724>.
10. Kakade A. S., Kulkarni Y. S. Mifepristone: current knowledge and emerging prospects. *J Indian Med Assoc.* 2014; 112(1):36-40.17.
11. Li CL, Chen DJ, Song LP, et al. Effectiveness and safety of lower doses of Mifepristone combined with Misoprostol for the termination of ultra-early pregnancy: a dose-ranging randomized controlled trial. *Reprod Sci.* 2015;22(6):706-711
<https://doi.org/10.1177/1933719114557897>.
12. Lu Z. Z., Yan L., Zhang H., et al. Mifepristone inhibites the migration of endometrial cancer cells through regulating H19 methylation. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2016;38(6):411-416. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.06.003>.

13. Mifeprex RSG, Raymond EG, Blanchard K, et al. Sixteen years of overregulation: time to unburden Mifeprex. N Engl, J Med. 2017;376(8):790-794. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1612526>.
14. Zheng X, Sun Y, Zhang H, et al. Prospective study evaluating the effect of mifepristone on E-cadherin expression in villi in early pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;194:115-118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.004>
15. https://www.rlsnet.ru/interactions_index_id_2747.htm

Оригинальность 86,58%