**Делгадо Дж. и Дэвенпорт М.** (2012 г.). Применение прогестерона для остановки действия мифепристона. Вестник фармакотерапии (*The Annals of Pharmacotherapy*).

Источник URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1R252>

Авторы:

Джордж Делгадо (George Delgado) добровольно практикующий доцент, Отделение семейной и профилактической медицины медицинской школы университета Калифорнии в Сан Диего.

Мэри Дэвенпорт (Mary Davenport) медицинский директор программы Magnificat Maternal Health Program в Нигерии и частно практикующий акушер-гинеколог El Sobrante в Калифорнии.

Вестник фармакотерапии (*The Annals of Pharmacotherapy*)

**Аннотация**

**Цель:**

Представить серию случаев, демонстрирующую успешную остановку действия миферистона у женщин, которые решили остановить медикаментозный аборт.

**Описание клинических случаев:**

4-ем из 6 женщин, которые приняли мифепристон, удалось выносить беременность в полный срок после внутримышечного введения 200 мг прогестерона.

**Обсуждение результатов:**

Мифепристон доступен в США с 2000 г. До 2008 года приблизительно 25% абортов делались с его помощью. Некоторые женщины, которые принимают мифепристон, передумывают делать аборт и желают обратить процесс медикаментозного аборта. Прогестерон конкурирует с мифепристоном за связывание с прогестеронновыми рецепторами и может купировать действие мифепристона. Поиск опубликованной в PubMed с 1996 до 2012 года литературы не показал никаких исследований, ни серий случаев оценивающих эффективность применения прогестерона для остановки действия мифепристона.

**Выводы:**

Работники здравоохранения должны быть осведомлены о возможности применения прогестерона для остановки действия мифепристона у женщин, которые начали процесс медикаментозного аборта - приняли мифепристон и передумали.

**Статья**

Мифепристон доступен в США в таблетированой форме с 2000 г. Согласно Управлению по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*FDA*) показанием к его применению является прерывание беременности сроком 49 дней после первого дня последней менструации. Для завершения медикаментозного аборта через 2 дня после применения мифепристона вводится /используется мизопростол. 1

Разработка препарата была названа прорывом в абортивной технологии и прогрессом для облегчения женщинам контроля над своим телом и личной жизнью. К 2008 году доля медикаментозного аборта составляла четверть от 800 000 абортов в год совершенных сроком до 9 недель.2

Мы приводим серию пациентов, которые приняли мифепристон для прерывания беременности и после искали помощь, чтобы блокировать действие мифепристона. Двухдневный промежуток между принятием мифепристона и мизопростола в типичной схеме мед. аборта потенциально предоставляет возможность вмешаться и обратить действие мифепристона. 6 врачей в США, обученные протоколам NaProTECHNOLOGY в институте Папы Павла VI, назначали прогестерон как антидот мифепристону 7 пациенткам. Основанием для такой предложенной терапии являлось то, что при более высоком уровне биодоступности прогестерон может конкурентно ингибировать мифепристон и предотвратить искусственный аборт.

**Фармакология мифепристона и прогестерона**

Впервые мифепристон был испытан для того, чтобы использовать его антиглюкокортикоидные свойства. Он связывается с большой тропностью/аффинностью с глюкокортикоидными рецепторами, приблизительно в 4 раза сильнее дексаметазона.3 Когда обнаружились его антиглюкокортикоидные свойства, стали рассматривать, что его можно применять для контроля фертильностью из-за его потенциала блокировать действия гормона прогестерона, который является необходимым для поддержания беременности.4 В дополнению к этому, его изучали для лечения эндометриоза, маточный фиброидов/фибром и синдрома Кушинга.5-7 Самой значимой областью применения мифепристона стало проведение искусственного аборта потому, что связываясь с прогестероновыми рецепторами, наступает плацентарная недостаточность и развивающийся эмбрион теряет своё питание и снабжение кислородом/приток кислорода.

Мифепристон активен при пероральном приеме с уровнем всасываемости около 70%, но его биодоступность сокращается до примерно 40% из-за пресистемного метаболизма.8 Он связывается с прогестероновыми рецепторами в два раза сильнее, чем прогестерон, в дополнении к тому, что он также связывается с транспортным белком кислым α1-гликопротеином сыворотки крови.9 Деметилирование и гидроксилирование катализируются цитохромом CYP3A4; три метаболита сохраняют биологическую активность. Период полувыведения мифепристона составляет около 18−25 часов. Мифепристон и его метаболиты могут определяться в организме до 72 часов после приема.10 Период полувыведения прогестерона длиннее, около 25 − 55,13 часов.11-13

**Применяемые схемы медикаментозного аборта**

Первый одобренный *FDA* режим приема мифепристона и мизопростола равнялся на европейский протокол, который использовался в 1990-х годах. Он включал прием 600 мг мифепристона с последующим пероральный применением 400 мкг мизопростола через 2 дня.14 Более поздний …оценили применение 200 мг мифепристона.15-18 *FDA* и поставщик препарата рекомендуют 600 мг дозу; однако другие утверждают, что 200 мг доза уже была применена в более 1 млн случаев абортов.19 Показатель эффективности медикаментозного аборта падает с увеличением гестационного возраста. В клинических испытаниях *FDA* частота неполного аборта составила 5% на сроке до 49 дней и 7−8% на сроках 50−63 дня; частота выживания эмбриона составила менее 1% на сроке до 49 дней, до 9% на сроках 57−63 дня.14

**Результаты прогестероновой терапии**

Мы сообщаем о 6 женщинах, которым назначили прогестерон в попытке предотвратить прерывание беременности после приема мифепристона. Четверо из этих женщин родили здоровых детей в срок. Седьмая пациентка была потеряна для последующего наблюдения. Из двух абортов один произошел скоро после внутримышечного введения прогестерона (пациент № 6). Данные об этой пациентке неполные. Другая пациентка (пациент № 5) получила 200 мг микронизированного прогестерона вагинально 7 часов после приема мифепристона и внутримышечного введения 200 мг прогестерона через 18 часов после приема мифепристона. Однако живого эмбриона не было задокументировано в абортарии, ни клинике лечащего врача этой пациентки.

**Описание клинических случаев**

**Случай 1**

19-ти летняя женщина, 1-ая беременность (G1), родов не было (P0), выбрала остановку действия мифепристона на 8-ой гестационной неделе. Мизопростол не был принят. Первая доза 200 мг прогестерона была введена внутримышечно в форме масленого раствора 30−40 часов после приема мифепристона. Данную инъекцию повторили и 2 последующих дня, а потом продолжили вводить прогестерон через день и после 2 раза в неделю до 9 недель 5 дней.

Внутримышечные инъекции масленого раствора прогестерона были возобновлены на 11 неделе 2 дне и вводились 2 раза в неделю; дозу потом снизили до 100 мг 2 раза в неделю и закончили на 29 неделе и 5 днях.

Жизнеспособный ребенок мужского пола родился на 37 неделе. Не было замечено неблагоприятных действий прогестерона, не было и врожденных дефектов. Неонатальными осложнениями были неонатальная физиологическая желтуха и инфекция раны после операции удаления крайней плоти.

**Случай 2**

25-ти летняя женщина, G8 P7007, выбрала остановку действия мифепристона на 11-ой гестационной неделе. Мизопростол не был принят. Первая доза 200 мг прогестерона была введена внутримышечно в форме масленого раствора 72 часа после приема мифепристона.

Последующая терапия прогестероном включала внутримышечные инъекции масленого раствора 200 мг прогестерона в течении 2 недель, потом микронизированный прогестерон перорально на 5 месяцев. Не было замечено неблагоприятных действий прогестерона.

Родился жизнеспособный ребенок без неонатальных осложнений и врожденных дефектов.

**Случай 3**

19-ти летняя женщина, G3 P1011, решила остановить действие мифепристона на 7-ой гестационной неделе. Мизопростол не был принят. Первая доза 200 мг прогестерона была введена внутримышечно в форме масленого раствора 36−48 часов после приема мифепристона.

Дальнейшая терапия прогестероном включала ещё 2 внутримышечные инъекции масленого раствора 200 мг прогестерона в первую неделю, потом еженедельно ещё 5−6 недель, потом 2 инъекции масленого раствора 200 мг прогестерона в неделю в течении 2 недель, а потом микронизированный прогестерон перорально на 5 месяцев. Не было замечено неблагоприятных действий прогестерона.

Жизнеспособный ребенок родился на 39 неделе 3-ем дне без неонатальных осложнений и врожденных дефектов.

**Случай 4**

20-ти летняя женщина, G1 P0, решила остановить действие мифепристона на 7-ой гестационной неделе 4-ом дне. Мизопростол не был принят. Первая доза 200 мг прогестерона была введена внутримышечно в форме масленого раствора 46 часов после приема мифепристона. Дальнейшая терапия прогестероном включала внутримышечные инъекции масленого раствора 200 мг прогестерона 2 раза в неделю на протяжении ещё 19 недель. Не было замечено неблагоприятных действий прогестерона.

Жизнеспособный ребенок женского пола родился на 40 неделе 1-ом дне без неонатальных осложнений и врожденных дефектов.

**Случай 5**

21-летняя женщина, решила остановить действие мифепристона; гестационный возраст был неизвестен. Мизопростол не был принят. Первая доза 200 мг прогестерона была введена внутримышечно в форме масленого раствора (время от принятия мифепристона не было известно). Аборт произошел вскоре после инъекции прогестерона.

**Случай 6**

19-ти летняя женщина, G1 P0, решила остановить действие мифепристона на 7-ой гестационной неделе. Мизопростол не был принят. Первой дозой была пероральная капсула 200 мг микронизированного прогестерона, ее ввели внутривагинально 7 часов после приема мифепристона. Дальнейшая терапия прогестероном включала внутримышечную инъекцию масленого раствора 200 мг прогестерона через 18 часов после первой инъекции и повторную инъекцию через 2 дня. Аборт произошел через 3 дня после приема мифепристона.

**Обсуждение результатов**

Опыт этих пациенток показывает, что медикаментозный аборт можно остановить путем инъекции прогестерона после того, как принят мифепристон и еще не принят мизопростол, ввиду конкуренции прогестерона с мифепристоном. Другие факторы, которые могут играть роль, это отсутствие/недостаток/нехватка эмбриоцидного и фетоцидного действий мифепристона с увеличением гестационного возраста и отсутствие задокументированных жизнеспособных беременностей до принятия мифепристона у некоторых пациенток. Приветствуются дальнейшие клинические испытания с использованием этого и других протоколов для того, чтобы получить доказательную базу для наилучшего протокола. Мы верим, что если дальнейшие исследования подтвердят успех этого или схожих протоколов и не будет осложнений, то он должен стать стандартом оказания медицинской помощи акушеров-гинекологов, семейных врачей и врачей экстренной медицинской помощи, чтобы попытаться купировать действие мифепристона по просьбе пациента.