

Клинико-фармакокинетическое изучение мифепристона при медикаментозном аборте

В. И. Кулаков¹, Д. В. Жердев¹, А. К. Сариев², Г. Б. Колыванов², Н. И. Волков¹, В. П. Жердев²

¹ — ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва

² — ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, г. Москва

Изучена клиническая фармакокинетика и фармакодинамика мифепристона у пациенток при медикаментозном прерывании ранней беременности. При этом установлена зависимость между такими фармакокинетическими параметрами препарата, как максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой, с одной стороны, и временем наступления медикаментозного аборта — с другой. Установленная зависимость позволяет прогнозировать эффективность действия мифепристона: если C_{max} ниже 400 нг/мл через 2 часа после приема препарата, а AUC меньше 5000 нг·ч/мл — велика вероятность отсутствия эффекта.

ВВЕДЕНИЕ

В ранних исследованиях нами была установлена статистически значимая корреляционная связь между фармакокинетическими параметрами мифепристона, ответственными за скорость снижения концентраций препарата в плазме крови, и уровнями гормонов β -ХГ, и прогестерона, отражающих состояния гестации у женщин. Выявленные закономерности указывают на то, что период полувыведения и среднее время удержания препарата могут рассматриваться в качестве предикторов его клинической эффективности при прерывании ранней беременности [1]. Настоящая работа является продолжением цикла исследований по изучению корреляционных закономерностей между фармакокинетическими характеристиками мифепристона и показателями его клинической эффективности при медикаментозном прерывании беременности в ранние сроки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование медикаментозного прерывания беременности препаратом мифепристон и изучение фармакокинетики препарата у 10 пациенток с нежелательной беременностью на ранних сроках (до 49 дней аменореи с первого дня последней менструации), обратившихся в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН в период с 2001 по 2004 гг.

Обследование впервые обратившихся беременных женщин начиналось со сбора анамнеза, подтверждающих возможность участия пациентки в исследовании. При этом особое внимание уделялось данным

анамнеза: возрасту женщины, характеристике детородной функции, а также числу абортотворений, регулярности менструального цикла, наличию гинекологических заболеваний и дате последней менструации. Клиническое обследование включало в себя влагалищное исследование (оценивались размеры матки, состояние шейки матки, придатков и характер выделений).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (наличие плодного яйца в полости матки, отсутствие внематочной беременности) производилось влагалищным датчиком с частотой 7,5 мГц с помощью прибора «Siemens Sonoline sienna» (Германия).

Для оценки срока беременности у всех женщин проводилось определение уровня β -ХГ, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. Гормоны измерялись с использованием твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Cobas Core», применяя комплект реактивов ЗАО «Рош-Москва». Полученные данные сопоставлялись с нормативными сроками беременности.

Для оценки состояния беременной проводили общий осмотр женщины, а также измерение артериального давления и пульса.

Клинико-лабораторное обследование включало в себя: анализ крови на ВИЧ, RW, гепатиты, определение группы крови и резус-фактора, гемостазиограмму, общий анализ крови, исследование влагалищного мазка на степень чистоты.

Далее проводили подробную беседу с пациенткой, в которой ей излагали основные цели и задачи исследования, имеющиеся в распоряжении данные

о результатах применения препарата или его аналога ранее, ожидаемый клинический и возможные побочные эффекты, действия в случае, если положительный эффект использования препарата не будет достигнут. Согласие пациентки участвовать в клиническом исследовании препарата закреплялось ее подписью на документе, называемом «Информированное согласие».

Контроль состояния пациентки осуществляли на 8-10-й день после приема мифепристона (1-й визит), 14-16-й день (2 недели) после приема препарата (2-й визит), 35-37-й день (5 недель) после приема препарата (3-й визит) и 63-65 день (9 недель) после приема препарата (4-й визит). В первые 2 визита состояние пациентки оценивали с точки зрения эффективности действия препарата, а также и по схеме оценки побочных эффектов, вызванных применением мифепристона. Проведение УЗ-исследования, а также определение уровней β -ХГ, прогестерона и эстрадиола в крови при первом (на 8–10-й день) контроле состояния пациентки проводилось (или не проводилось) по усмотрению врача.

В случае отсутствия эффекта от применения мифепристона на 14-й день (неполный аборт или продолжающаяся беременность), пациентке была произведена вакуум-аспирация с последующим гистологическим исследованием аспирата.

Таким образом, основным параметром эффективности действия мифепристона являлся положительный исход прерывания нежелательной беременности, который подтверждали клиническим обследованием (размер матки и ее консистенция, характер выделений, болезненные ощущения, температура, пульс, давление), УЗИ (М-ЭХО, наличие плодного яйца или его элементов в полости матки, состояние эндометрия) и уровнем β -ХГ в крови.

При возникновении любых побочных эффектов наблюдение за пациенткой продолжали пока ее состояние не стабилизировалось или не улучшилось. 3- и 4-й визиты (через 5 и 9 недель после приема мифепристона соответственно) наносили только пациентки, перенесшие медикаментозный аборт. В этот период контролировали восстановление нормального менструального цикла. Контроль осуществляли на основании интервью пациентки о ее состоянии в период между осмотрами (характер выделений), клинического осмотра (размер матки и ее консистенция, шейка матки, придатки, характер выделений, болезненные ощущения), измерения температуры, артериального давления и пульса, определения уровня гемоглобина в крови, в некоторых случаях УЗ-исследования и определения уровня гормонов.

Оценку безопасности применения мифепристона производили по частоте побочных эффектов, динамике клинического состояния и лабораторных показателей, таких как маточное кровотечение, абдоминальные боли, слабость, головокружение, тошнота, диарея, отсутствие аппетита, нарушение менструального цикла, а также на основании отклонения значи-

мых лабораторных показателей клинического анализа крови от нормы (гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов).

Методика количественного определения мифепристона в плазме крови пациенток проводилась согласно ранее разработанному нами методу [1].

Различия между анализируемыми параметрами рассчитывали с использованием регрессионного анализа («Statgraph»). Фармакокинетические параметры мифепристона рассчитывали по линейной однокамерной фармакокинетической модели с учетом всасывания препарата из ЖКТ, а также на основе некомпартментного подхода с использованием пакета компьютерных программ («Comstat», «Excel»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристики женщин, участвовавших в исследовании фармакокинетики мифепристона, представлены в табл. 1, из которой следует, что средний возраст составил $23,2 \pm 4,9$ лет, средний срок беременности – $4,2 \pm 0,6$ недели, средняя масса тела – $57,9 \pm 9,6$ кг. У 6 из 10 пациенток беременность была первая. У 4-х оставшихся ранее были 1, 2, 4 или 6 беременностей.

Кинетические кривые содержания неизменного мифепристона в плазме крови женщин после перорального приема 600 мг препарата представлены на рис. 1. Как видно из рисунка, наблюдается существенный разброс в концентрациях препарата в плазме крови женщин, несмотря на одну и ту же принятую ими дозу мифепристона. В отдельных временных точках этот разброс становится практически десятикратным, что находится в соответствии с данными некоторых других исследователей [3, 4]. Из усредненной кривой (рис. 2) концентрации мифепристона видно, что основная часть неизменного препарата выводится в течение первых 24 часов, затем наблюдается медленное монофазное снижение концентрации на протяжении 72 часов. Через неделю после приема препарата у некоторых женщин в плазме регистрировались следовые количества мифепристона.

В табл. 2 представлены индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров мифепристона. Как видно из таблицы, препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, поступает в системный кровоток (период полувсасывания, $T_{1/2\text{ abs}}$ в среднем составляет $1,14 \pm 0,33$ часа) и достигает максимальной концентрации (C_{max}) через $2,1 \pm 0,3$ часа (T_{max}). Мифепристон длительное время циркулирует в крови и выводится с периодом полувыведения ($T_{1/2\text{ el}}$) $17,43 \pm 7,47$ часа, что позволяет отнести этот препарат к, так называемым, «долгоживущим» препаратам, на что указывает также среднее время удержания MRT ($33,88 \pm 11,62$ часа). Наблюдается существенный разброс таких фармакокинетических параметров как C_{max} , площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0 \rightarrow t}$), так как и измеренных значений концентраций мифепристона.

Существенные индивидуальные различия в концентрациях мифепристона и его фармакокинетических параметрах могут быть обусловлены различными факторами. В ряде работ показано, что мифепристон в организме подвергается выраженной биотрансформации с образованием 3 основных метаболитов препарата – дезметильного, дездиметильного и гидроксильного продуктов превращения [4]. Полиморфизм ферментов, участвующих в инактивации мифепристона, может быть одним из существенных факторов, объясняющих полученные различия. В соответствии с данными литературы препарат в крови интенсивно (на 95% и более) связывается с гликопротеинами и альбуминами крови [2] и, по-видимому, существует предел насыщения этого связывания, что может быть также причиной существенных межиндивидуальных различий в кинетике мифепристона.

Эти основные причины (пресистемный метаболизм и интенсивное связывание) могут играть важную роль в обнаруженных межиндивидуальных колебаниях концентраций неизменного препарата.

С целью исследования взаимосвязей между фармакокинетикой мифепристона и его эффективностью при прерывании ранней беременности у исследуемых пациенток параллельно регистрировались желаемый эффект препарата (время до наступления медикаментозного аборта) и его побочные эффекты (слабость, тошнота, абдоминальные боли, отсутствие аппетита). Кроме того, фиксировали продолжительность и выраженность маточного кровотечения.

При проведении корреляционного анализа между различными фармакокинетическими параметрами мифепристона и его эффективностью была обнаружена отрицательная корреляционная связь

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациенток

№№ наблюдения	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Сроки беременности, нед.	Количество предыдущих беременностей
1	32	169	70	5	1
2	29	163	57	4	4
3	19	165	54	4	0
4	23	158	55	4	0
5	19	172	54	4	0
6	16	168	63	4	0
7	21	155	45	3	2
8	21	170	52	4	0
9	29	170	79	5	6
10	23	168	50	5	0
\bar{x}	23,2	165,8	57,9	4,2	
SD	4,9	5,3	9,6	0,6	
S\bar{x}	1,6	1,7	3,0	0,2	
CV%	21,2	3,2	16,6	14,3	

Таблица 2.

Фармакокинетические параметры мифепристона в плазме крови беременных женщин в ранние сроки беременности после его однократного приема внутрь в дозе 600 мг

№№	Фармакокинетические параметры и их размерность							
	K_{abs} ч ⁻¹	$T_{1/2abs}$ ч	K_{el} ч ⁻¹	$T_{1/2el}$ ч	MRT* ч	T_{max} * ч	C_{max} * нг/мл	$AUC_{0 \rightarrow t}$ * час × нг/мл
1	0,65	1,07	0,250	2,75	3,11	2,0	134,0	369,8
2	1,76	0,39	0,030	23,21	36,53	2,0	660,0	14830,0
3	0,52	1,33	0,099	7,04	32,61	2,0	1567,0	23901,8
4	0,81	0,86	0,067	10,30	26,32	3,0	379,0	4473,5
5	1,33	0,52	0,028	24,61	38,41	2,0	520,0	11176,0
6	0,82	0,85	0,039	17,80	35,83	2,0	2150,0	56917,5
7	0,44	1,58	0,029	24,02	49,27	2,0	998,0	31301,8
8	0,72	0,96	0,033	20,96	37,86	2,0	1100,0	30400,0
9	0,63	1,10	0,030	23,35	39,70	2,0	2400,0	68900,0
10	0,61	1,14	0,034	20,24	39,13	2,0	2550,0	68077,5
\bar{x}	0,83	0,98	0,064	17,43	33,88	2,10	1245,8	31034,8
SD	0,39	0,33	0,066	7,47	11,62	0,30	830,3	24145,4
S\bar{x}	0,12	0,11	0,021	2,36	3,68	0,09	262,8	7641,0
CV%	46,7	34,2	102,8	42,9	34,3	14,3	66,7	77,8

Примечание: * – параметры, рассчитанные некомпартментным методом

между максимальной концентрацией (C_{max}) и площадью под фармакокинетической кривой препарата, с одной стороны, и временем до наступления медикаментозного аборта, с другой ($r=-0,86$ ($p<0,006$) для C_{max} и $r=-0,85$ ($p<0,008$) для AUC). Эти зависимости графически представлены на рис. 3 и 4. Выявленная корреляция указывает на то, что с увеличением C_{max} и AUC мифепристона период времени до наступления медикаментозного аборта сокращается. Хотя значения отрицательных коэффициентов корреляции достаточно высокие и статистически значимые, учитывая малый объем выборки, можно говорить лишь о выявленной тенденции установленных связей. Следует отметить, что подобной зависимости между вышеуказанными фармакокинетическими параметрами и временем до наступления медикаментозного аборта после приема мифепристона ранее обнаружено не было.

Вместе с тем, нами не было обнаружено ни какой зависимости между фармакокинетическими параметрами, характеризующими скорость всасывания и скорость элиминации мифепристона, и временем до наступления аборта. При проведении анализа также

не было обнаружено ни какой взаимосвязи между различными фармакокинетическими параметрами и побочными эффектами мифепристона, а также между фармакокинетическими характеристиками препарата и продолжительностью или выраженностью маточного кровотечения, вызванного препаратом.

При визуальном анализе концентрации мифепристона у беременных женщин, а также параметров C_{max} и AUC можно отметить, что искусственные аборты, произведенные у пациенток №1 и 4, сопровождается самыми низкими показателями вышеперечисленных фармакокинетических характеристик. Причем, в одном случае, искусственный аборт был произведен по причине обнаружения остатков хориальной ткани, а в другом – по причине ненаступления медикаментозного аборта, что подтверждалось данными УЗИ и содержания β -ХГ.

Таким образом, на основании имеющихся ограниченных данных можно предположить, что низкие значения концентраций мифепристона в различные интервалы времени после приема препарата (значения $C_{max}<400$ нг/мл и $AUC<5000$ час·нг/мл) не обеспечивают медикаментозного аборта.

Рис. 1.

Уровни концентраций мифепристона в плазме крови беременных женщин после его однократного приема внутрь в дозе 600 мг (n=10)

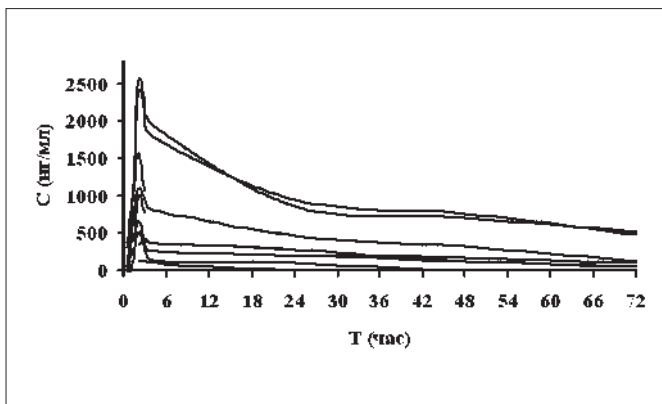


Рис. 2.

Усредненная кривая концентрации мифепристона в плазме крови беременных женщин ($\bar{x}\pm SD$) после его однократного приема внутрь в дозе 600 мг

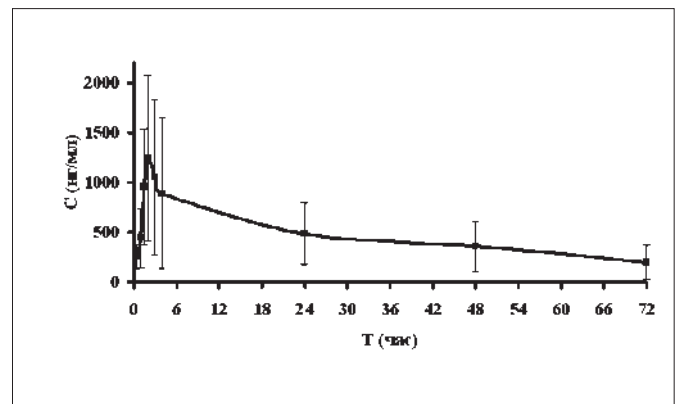


Рис. 3.

Соотношения между максимальной концентрацией (C_{max}) мифепристона и временем до наступления медикаментозного аборта.

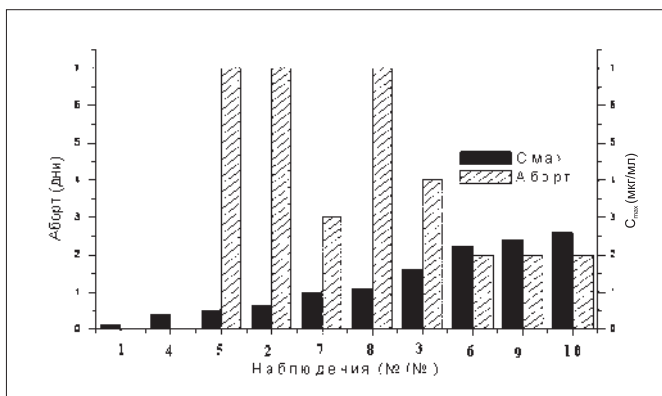
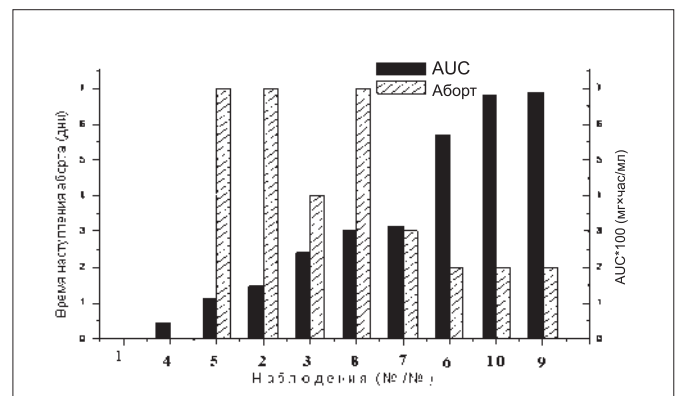


Рис. 4.

Соотношения между значениями AUC мифепристона и временем до наступления медикаментозного аборта.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана высокочувствительная и селективная методика экстракции и количественного определения мифепристона в биологическом материале с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Период времени до наступления медикаментозного аборта после приема мифепристона зависит от таких параметров, как максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой. Для прерывания раннего срока беременности необходимо, чтобы уровень макси-

мальной концентрации мифепристона был не ниже 400 нг/мл, а значение площади под фармакокинетической кривой — не менее 5000 нг·ч/мл. В процессе прерывания беременности ранних сроков эти показатели находятся в статистически значимой отрицательной корреляционной связи с периодом времени до наступления аборта, что указывает на возможность использования этих фармакокинетических параметров в качестве предиктора клинической эффективности мифепристона при прерывании беременности ранних сроков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В. И., Жердев Д. В., Сариев А. К. и др. Эксперим клин фармакол 2004; 2: 55-58.
2. Heikinheimo O., Lahteenmaki P., Koivunen E. et al. Hum Reprod. 1987; 2: 379-385.
3. Honkanen H., Ranta S., Ylikorkala O. et al. Hum Reprod 2002; 9: 2315-2319.
4. Shi Y. -E., Ye Zhi-hou, He Chang-hai et al. Contraception 1993; 48: 133-149.