

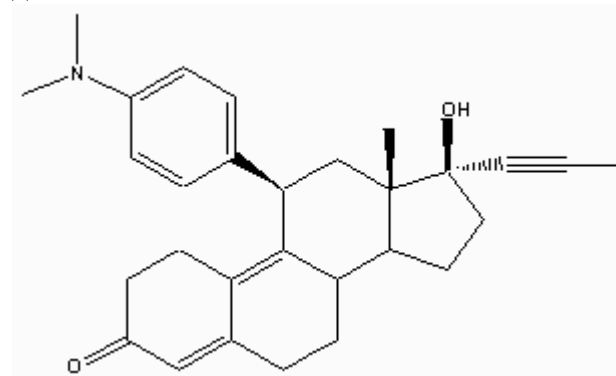
## ПЕНКРОФТОН (син. МИФЕПРИСТОН, RU-486)

В 1997 г. российская фармацевтическая компания Пенткрофт Фарма, приоритетным направлением деятельности которой является работа в области синтеза стероидов, получила Евразийский патент (ЕА-ПО) на собственный, оригинальный способ синтеза мифепристона. Препарат получил название Пенкрофтон (Pencroftonum). Это стало возможным благодаря внедрению новейших разработок российских научных коллективов и созданию собственной сырьевой базы для синтеза стероидных лекарственных препаратов.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

### Информация для врачей

Мифепристон (RU 486) - синтетический гормональный препарат, представитель группы 19-норстероидов, был открыт в начале 80-х гг. Исследовательским центром Roussel Uclaf во Франции в результате работы в рамках программы исследования стероидов с антигормональным действием.



Мифепристон

Обладая очень сильным сродством к рецепторам прогестерона и глюкокортикоидов, мифепристон действует как конкурентный антагонист этих гормонов. Основываясь на том факте, что мифепристон, несмотря на высокое сродство к рецептору прогестерона, не проявляет прогестагенного эффекта, а напротив, ингибирует действие прогестерона в организме, было предложено использовать его для прерывания беременности. По мере проведения экспериментальных исследований были найдены и другие возможности его применения.

В 1998 г. компания Пенткрофт Фарма завершила клинические испытания препарата Пенкрофтон в двух режимах применения – монотерапии и в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E<sub>1</sub> - мизопростолом.

Было проведено мультицентровое, рандомизированное, слепое, контролируемое исследование параллельных групп, цель которого - выяснить клиническую эффективность и переносимость препарата Пенкрофтон при использовании его для прерывания беременности ранних сроков (аменорея не более 42 дней) в режиме монотерапии и в сочетании с мизопростолом.

Клинические испытания (2 фаза) проведены с участием 300 пациенток, в пяти исследовательских центрах: Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова МЗ РФ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва; Республиканский медицинский центр «Семья», г. Чебоксары; Медицинский центр Ассоциации онкологов-гинекологов России, г. Санкт-Петербург; Клиника акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова, г. Москва.

Статистический анализ результатов клинических испытаний продемонстрировал высокую эффективность препарата Пенкрофтон в обоих режимах его применения.

Препарат Пенкрофтон более эффективен при использовании его для прерывания беременности ранних сроков в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E<sub>1</sub> мизопростолом, чем в режиме монотерапии (96% и 84% соответственно).

При изучении безопасности препарата не было обнаружено его влияния на лабораторные показатели. Ожидаемые побочные эффекты отмечались преимущественно в ранние сроки наблюдения и носили обратимый характер.

Препарат был рекомендован к применению для прерывания беременности ранних сроков (аменорея не более 42 дней).

В настоящее время в России уже накоплен опыт применения препарата Пенкрофтон для медикаментозного прерывания беременности, в том числе и у подростков.

Оценивалась безопасность и клиническая эффективность применения Пенкрофтона для медикаментозного прерывания беременности у жен-

щин раннего репродуктивного возраста в амбулаторных условиях. Проведен сравнительный анализ клинического течения медикаментозного аборта, побочных реакций, осложнений, восстановления менструальной и фертильной функций по двум группам пациенток: подростки в возрасте от 15 до 18 лет и женщины от 20 до 28 лет при наличии маточной беременности сроком до 6 недель гестации. Было показано, что эффективность, клиническое течение, частота и характер осложнений медикаментозного прерывания беременности у подростков и женщин детородного возраста не различались. Это позволяет считать медикаментозное прерывание беременности приемлемым методом для прерывания нежелательной беременности у подростков [1].

Также проводилась сравнительная оценка влияния медикаментозного и хирургического методов прерывания беременности на показатели иммунного статуса у подростков. В послеоперационном периоде после мини-аборта имелись более неблагоприятные изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, по сравнению с медикаментозным. Это не позволяет рассматривать мини-аборт как оптимальный метод прерывания беременности в подростковом возрасте, так как после него в течение длительного времени сохраняются и углубляются негативные изменения иммунитета, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса [2].

Литература:

1. Богатова И. К., Горбуля С. С. Клиническая эффективность, осложнения и побочные реакции медикаментозного прерывания беременности у подростков. // Вестник Ивановской Медицинской Академии.- 2000.- Т.5.- №1-2.- С.44-46.
2. Богатова И. К., Сотникова Н. Ю., Анциферова Ю. С., Горбуля С. С. Обоснование возможности применения аналога мифепристона (отечественного антигестагена) для прерывания беременности у подростков. // Акушерство и гинекология.- 2001.- №2- С.14-17.

**Краткий отчет о сравнительном  
клиническом испытании препарата  
ПЕНКРОФТОН**

**(монотерапия и в сочетании с МИЗОПРОСТОЛОМ).**

1. Цель исследования.

Выяснить клиническую эффективность и переносимость препарата ПЕНКРОФТОН при использовании его для прерывания беременности ранних сроков (аменорея не более 42 дней) в режиме монотерапии и в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E<sub>1</sub> мизопростолом.

2. Дизайн исследования.

Мультицентровое, рандомизированное, слепое, контролируемое исследование параллельных групп.

Клинические испытания были проведены в пяти исследовательских центрах: Ивановский НИИ Материнства и Детства им. В.Н.Городкова МЗ РФ, Научный центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии РАМН г. Москва, Республиканский медицинский центр «Семья» г. Чебоксары, Медицинский Центр Ассоциации онкологов-гинекологов России г. Санкт-Петербург, Клиника акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова г. Москва.

3. Исследуемая популяция.

3.1 Основной диагноз.

Нежелательная беременность в ранние сроки (до 42 дней аменореи с первого дня последней менструации).

3.2 Количество пациенток.

300 пациенток с ранним сроком подтвержденной беременности по 60 пациенток в каждой из пяти клиник.

3.3 Критерии включения.

- ранняя маточная беременность, подтвержденная данными УЗ - исследования;
- аменорея не более 42 дней с 1-го дня последней менструации;
- размеры матки, соответствующие предполагаемому сроку беременности.

3.4 Критерии исключения.

- участие в клиническом испытании в течение последних 30 дней;
- одновременное участие в другом испытании;

- беременность, не подтвержденная клиническими исследованиями;
- беременность, сроком более 42 дней аменореи;
- внематочная беременность или подозрение на внематочную беременность;
- недостаточность надпочечников;
- длительная терапия кортикостероидами;
- нарушение свертывающей системы крови, анемия;
- миома матки;
- наличие рубца на матке (после оперативных вмешательств);
- индивидуальная непереносимость препарата;
- наличие вагинальных воспалительных процессов;
- беременность на фоне внутриматочной контрацепции, а также на фоне отмены гормональной контрацепции;
- декомпенсированная форма сахарного диабета.

4. Препараты, дозы.

4.1 Пенкрофтон (мифепристон).

ПЕНКРОФТОН (Мифепристон) производства ЗАО «Компания Пенткрофт Кемикал (Россия)» - таблетки светло-желтого цвета по 200 мг. Доза: однократный прием 600 мг (3 таблетки по 200 мг каждая). Все центры получили препарат из одной партии.

4.2 Мизопростол.

МИЗОПРОСТОЛ – таблетки по 200 мкг. Доза: однократный прием 400 мкг (2 таблетки по 200 мкг каждая).

5. Длительность испытания.

До 90 дней с момента приема препарата.

6. Рандомизация.

Пациентки распределяются по группам (150 пациенток в каждой группе), принимающим препарат ПЕНКРОФТОН и плацебо (первая группа) или ПЕНКРОФТОН и МИЗОПРОСТОЛ (вторая группа) в соответствии с листом рандомизации. Лист рандомизации разработан с помощью датчика случайных чисел, равномерно распределенных в интервале [1; 300]. Оба режима дозирования были рандомизированы с последующим распределением по номерам в соотношении 1:1. Исследователь

последовательно присваивает рандомизированные (аллокационные) номера пациентам по мере их включения в испытание.

## 7. Методология испытания.

### 7.1 Оценка до начала исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациентки в испытании: данные анамнеза (регулярность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения, характер выделений, характеристика детородной функции, гинекологические заболевания, дата последней менструации); клинический осмотр (размер матки, шейка матки, придатки, характер выделения, болезненные ощущения); УЗИ; уровень  $\beta$ -ХГ в крови; клинический анализ крови. Данные заносились в Карту индивидуального наблюдения пациентки. Туда же заносились результаты анализа крови на RW, ВИЧ, группа крови Rh-фактор, результат исследования вагинального мазка на степень чистоты, температура тела, пульс и артериальное давление.

Далее проводилась подробная беседа с пациенткой, в которой ей излагались основные цели и задачи испытания, имеющиеся в распоряжении исследователя данные о результатах применения препарата или его аналога ранее, ожидаемый клинический и возможные побочные эффекты, действия исследователя в случае, если положительный эффект использования препарата не будет достигнут. Согласие пациентки участвовать в клиническом испытании препарата закреплялось ее подписью на документе, называемом «Информированное согласие».

### 7.2 Схема применения препаратов.

Первая группа пациенток получала ПЕНКРОФТОН однократно 600 мг (3 таблетки по 200 мг каждая) per os в присутствии врача, и через 48 часов получали плацебо (2 таблетки заменителя сахара).

Вторая группа пациенток получала ПЕНКРОФТОН аналогично первой группе, и через 48 часов принимали препарат МИЗО-ПРОСТОЛ однократно 400 мкг (2 таблетки по 200 мкг каждая).

### 7.3 Контроль состояния пациентки.

Контроль состояния пациентки осуществлялся на:

- 8-10 день после приема препарата – 1 визит,

- 14-16 день (2 недели) после приема препарата – 2 визит,
- 35-37 день (5 недель) после приема препарата – 3 визит,
- 63-65 день (9 недель) после приема препарата – 4 визит.

В первые два визита состояние пациентки оценивалось с точки зрения и по схеме оценки эффективности действия препарата, а также с точки зрения и по схеме оценки побочных эффектов, вызванных применением препарата. Проведение УЗ - исследования, а также определение  $\beta$ -ХГ в крови при первом (на 8-10 день) контроле состояния пациентки проводилось или не проводилось по усмотрению врача.

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

При возникновении любых побочных эффектов наблюдение за пациенткой продолжалось пока ее состояние не стабилизировалось или не улучшилось.

Третий и четвертый визиты к исследователю (через 5 и 9 недель после приема препарата соответственно) наносили только пациентки, перенесшие медикаментозный аборт. Цель – контроль за восстановлением нормального менструального цикла. Контроль осуществлялся на основании: интервью пациентки о ее состоянии в период между осмотрами (характеристика менструации); клинического осмотра (шейка матки, придатки, характер выделения, болезненные ощущения); измерения температуры, артериального давления и пульса; определения уровня гемоглобина в крови; УЗ - исследования (при третьем визите проводился по усмотрению исследователя); определения  $\beta$ -ХГ в крови (при третьем визите проводился по усмотрению исследователя).

### 7.4 Оценка безопасности и побочные эффекты.

Оценка безопасности производится по частоте побочных эффектов, динамике клинического состояния и лабораторных показателей.

Побочные эффекты и динамика клинического состояния оценивается по следующим показателям:

- маточное кровотечение
- абдоминальные боли
- слабость
- тошнота
- рвота
- диарея
- нарушение менструального цикла,

а также на основании отклонения лабораторных показателей клинического анализа крови от нормы:

- гемоглобин
- лейкоциты
- скорость оседания эритроцитов.

#### 7.5 Статистический анализ.

Статистический анализ, в зависимости от характера данных, включает в себя для качественных показателей: абсолютную и относительную частоту встречаемости, для количественных показателей: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Сравнительный анализ частот проводился с помощью метода  $\chi^2$ -Pearson. Различия считаются достоверными, если уровень значимости **P** меньше 0.05.

#### 8. Исключение пациентов из исследования.

Вследствие грубых нарушений протокола клинических испытаний были исключены из исследования 6 пациенток (Республиканский медицинский центр «Семья» г. Чебоксары - 2, Медицинский Центр Ассоциации онкологов-гинекологов России г. Санкт-Петербург - 2, Клиника акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова г. Москва – 2).

Выбывшими из исследования считались пациенты, которые не завершили испытания по какой-либо причине, не обусловленной медицинскими показаниями: первый - второй визит – 4 человека (Ивановский НИИ Материнства и Детства им. В.Н.Городкова МЗ РФ - 1, Медицинский Центр Ассоциации онкологов-гинекологов России г. Санкт-Петербург - 1, Клиника акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова г. Москва - 2), третий-четвертый визит – 24 человека (Ивановский НИИ Материнства и Детства им. В.Н.Городкова МЗ РФ - 3, Республиканский

медицинский центр «Семья» г. Чебоксары - 3, Клиника акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова г. Москва - 18). При этом данные, полученные при обследовании пациенток в соответствии с протоколом, были использованы для статистического анализа.

В случаях невозможности выполнения некоторых исследований, предусмотренных протоколом, по объективной или субъективной причине соответствующие параметры не учитывались при статистическом анализе и рассматривались как «пропущенные» данные.

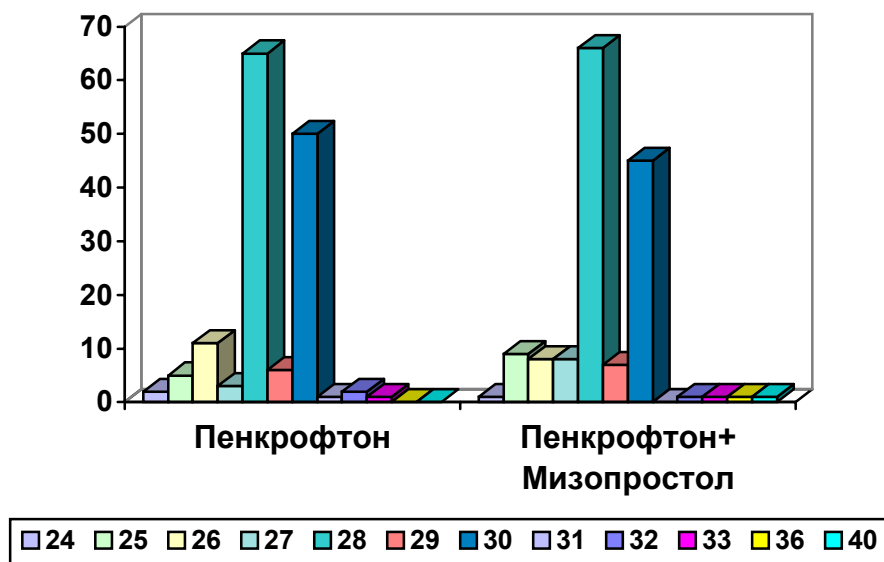
#### 9. Характеристика изучаемых групп на основании демографических и анамнестических данных.

В соответствии с картой индивидуального наблюдения был проведен анализ следующих характеристик: возраст, регулярность и продолжительность менструального цикла, характер менструальных выделений, характеристика детородной функции, наличие гинекологических заболеваний, срок беременности.

В исследовании приняли участие пациентки в возрасте от 15 до 42 лет в первой группе и от 15 до 45 лет во второй группе. Средний возраст пациенток в первой группе – 25 лет, во второй – 26 лет.

Регулярность менструального цикла у пациенток, принявших участие в испытании составила от 24 до 40 дней, но у большинства, как в первой, так и во второй группе количество дней между менструациями - 28, 30 (диаграмма 1):

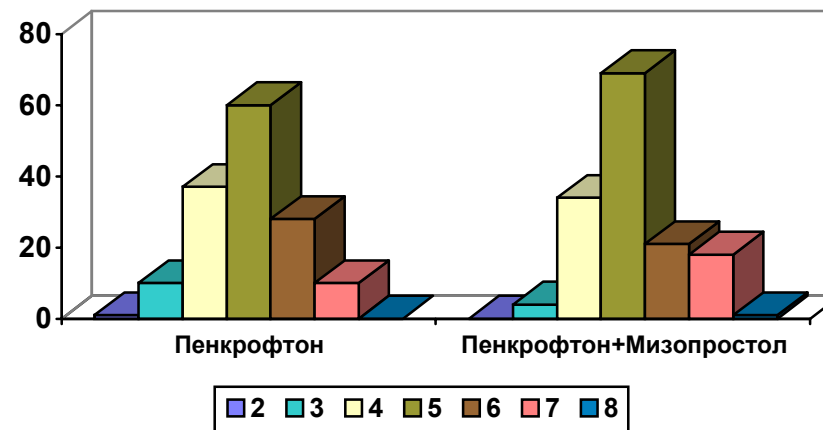
**Диаграмма продолжительности менструального цикла**



**Диаграмма 1**

Продолжительность менструального кровотечения в первой группе от двух до семи дней, во второй группе – от трех до восьми. У большинства пациенток менструальное кровотечение продолжается 4 (25 % в первой группе и 23 % во второй), 5 (41 % в первой группе и 47 % во второй) или 6 (19 % в первой группе и 14 % во второй) дней (диаграмма 2):

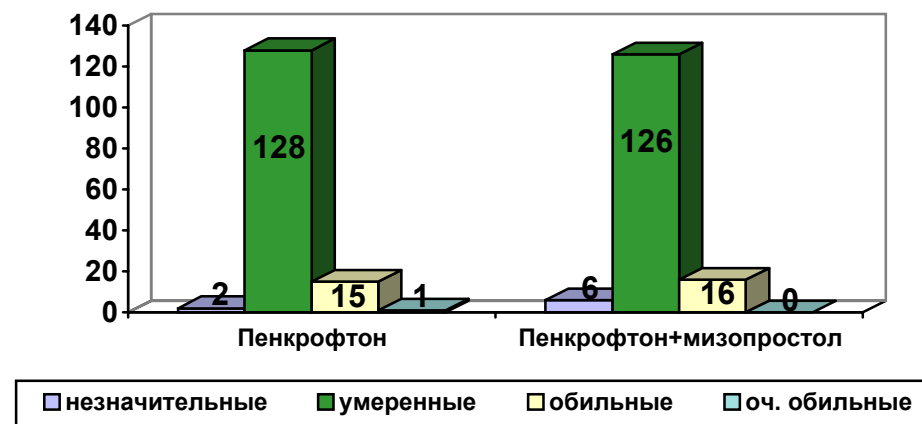
**Диаграмма продолжительности менструального кровотечения**



**Диаграмма 2**

Диаграмма 3 показывает, что у большинства пациенток в обеих группах выделения во время менструального кровотечения умеренные:

**Характер выделений**



**Диаграмма 3**

Диаграмма 4 показывает, что у большинства пациенток, принявших участие в исследовании срок беременности составил три - четыре недели:

**Распределение пациенток по срокам беременности в режиме монотерапии (внутреннее кольцо) и в сочетании с мизопроустолом (внешнее кольцо)**

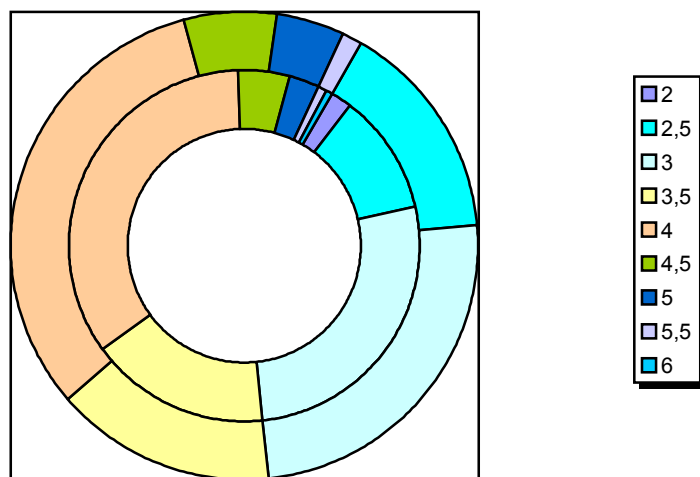


Диаграмма 4

Общая характеристика исследуемой группы:

- Средний возраст пациенток – 25 лет в первой группе и 26 лет во второй.
- У большинства пациенток, как в первой, так и во второй группе регулярность менструального цикла – 28, 30 дней с

продолжительностью 4,5 или 6 дней и умеренными выделениями.

- Для большей части (66%) исследуемых в обеих группах эта беременность не первая, есть рожавшие и не рожавшие, 46% не делали абортов и 25% делали один аборт.
- Большинство (70%) женщин, принявших участие в исследовании не имеет в анамнезе гинекологических заболеваний.
- Срок беременности – 3-4 недели.

Все пациентки удовлетворяют критериям включения/исключения протокола исследования. Статистический анализ показал, что первая и вторая группы однородны по всем рассмотренным характеристикам.

10. Характеристика изучаемых групп на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Статистическому анализу на основании карты индивидуального наблюдения были подвергнуты следующие характеристики: клинический осмотр (шейка матки, придатки, характер выделения, болезненные ощущения), УЗИ (наличие плодного яйца, состояние эндометрия), уровень  $\beta$ -ХГ, клинический анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов), температура тела, пульс, артериальное давление.

У большинства пациенток принявших участие в испытании состояние шейки матки (90.82%) и придатков (97.96%) в норме. При первичном осмотре обнаружена патология: шейки матки у 9.18% пациенток, придатков у 2.04% пациенток.

УЗ – исследование показало наличие плодного яйца в полости матки у всех пациенток и у большинства пациенток эндометрий однородный.

Уровень  $\beta$ -ХГ в крови у всех исследуемых соответствует сроку беременности.

У большинства женщин принявших участие в испытании гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, температура тела, пульс, артериальное давление в норме.

Все пациентки удовлетворяют критериям включения/исключения протокола исследования. Статистический анализ показал, что первая и вторая группы сопоставимы по всем рассмотренным характеристикам.

### 11. Оценка эффективности.

В соответствии с протоколом клинического испытания основным параметром эффективности является положительный исход прерывания нежелательной беременности, подтвержденный

- УЗ - исследованием: наличие плодного яйца или его элементов в полости матки (нет, есть), состояние эндометрия (однородный, несколько неоднородный, неоднородный);
- Уровень  $\beta$ -ХГ.
- клиническим обследованием: состояние шейки матки и придатков (норма, патология), характер выделения (незначительное, умеренное, обильное), болезненные ощущения (нет, есть);

Статистический анализ продемонстрировал высокую эффективность препарата ПЕНКРОФТОН в двух режимах его использования. Сравнение клинической эффективности ПЕНКРОФТОНА в режиме монотерапии и в сочетании с синтетическим аналогом простагландина  $E_1$  МИЗОПРОСТОЛОМ в обеих группах проводилось с помощью метода  $\chi^2$ -Pearson. Анализ показал значимое различие в эффективностях у двух групп пациенток с уровнем значимости 0.001. Эффективность применения в первой и второй группах составляет 84% и 96% соответственно.

Таким образом, ПЕНКРОФТОН оказался более эффективен при применении в сочетании с МИЗОПРОСТОЛОМ.

### 12. Оценка восстановления нормального менструального цикла.

В соответствии с картой индивидуального наблюдения, статистическому анализу были подвергнуты следующие показатели: сроки восстановления, характеристика менструации (длительность, интенсивность, болезненность).

У всех пациенток, прошедших медикаментозный аборт менструальный цикл восстановлен. Статистический анализ не показал значимого различия в восстановлении цикла у женщин первой и второй групп. У 207 (91 в первой и 116 во второй группах) пациенток первая менструация наступила к третьему контролю состояния, у остальных к четвертому контролю.

### 13. Оценка безопасности и побочные эффекты.

Структура клинических испытаний, проводящихся в соответствии с требованиями GCP подразумевает оценку безопасности препарата прежде всего на основании анализа побочных реакций лекарственного вещества.

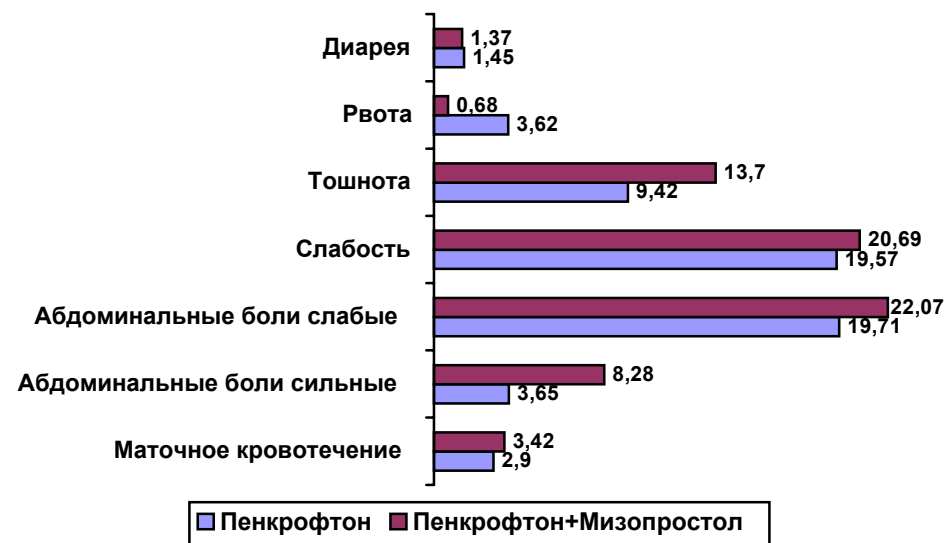
На основании мировой практики все потенциально возможные побочные реакции делятся на два типа:

I тип – ожидаемые (обусловленные фармакодинамикой лекарства) – подлежат проспективному анализу и отражаются в Протоколе КИ.

II тип – неожиданные (обусловленные неадекватной реакцией организма – аллергия, идиосинкразия и т. д.) – подлежат ретроспективному анализу и основываются на данных КИН.

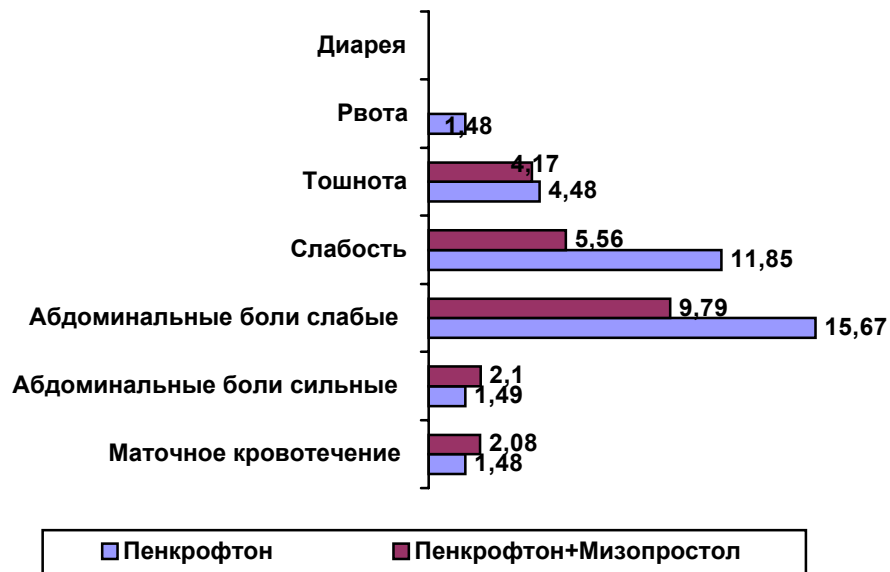
Результаты сравнительного анализа частот побочных эффектов показали значимое отсутствие разницы их проявлений для применения ПЕНКРОФТОНА в режиме монотерапии и в сочетании с МИЗОПРОСТОЛОМ.

Побочные эффекты (первый контроль)



Таблицы и диаграммы показывают, что наиболее частыми являются следующие побочные эффекты: абдоминальные боли, слабость и тош-

### Побочные эффекты (второй контроль)



нота. Эти эффекты проявляются на первом контрольном визите, и их частота снижается на втором контроле. При этом статистически значимых различий в первой и второй группах в динамике обнаружено не было.

II тип побочного действия изучаемых препаратов на основании проведенного исследования не был зафиксирован ни в одном случае.

В ряде случаев были отмечены неожиданные нежелательные эффекты (жажда, головокружение, светобоязнь, головные боли, сонливость) связь которых с приемом препарата не является достоверной и также нуждается в дальнейшем уточнении.

Кроме анализа побочного действия лекарств, для контроля за состоянием пациенток и оценки безопасности проводился клинический анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов), измерялась температура тела, пульс, систолическое и диастолическое артериальное давление. Гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов изменялись в пределах нормы. Для температуры тела, пульса, систолического и диастолического артериального давления значимого различия не обнаружено.

#### 14. Заключение.

Статистический анализ продемонстрировал высокую эффективность препарата ПЕНКРОФТОН в двух режимах его применения. Препарат ПЕНКРОФТОН более эффективен при использовании его для прерывания беременности ранних сроков в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E<sub>1</sub> МИЗОПРОСТОЛОМ, чем в режиме монотерапии (96% и 84% соответственно).

Менструальный цикл восстановлен у всех пациенток прошедших медикаментозный аборт, как в первой, так и во второй группе.

При изучении безопасности препарата не было обнаружено его влияния на лабораторные показатели. Ожидаемые побочные эффекты отмечались преимущественно в ранние сроки наблюдения и носили обратимый характер.

Препарат может быть рекомендован к применению для прерывания беременности ранних сроков (аменорея не более 42 дней).