

Применение мифепристона в акушерской практике (Обзор литературы)

В 70-е годы исследовательским центром Романвилля во Франции была начата программа исследования стероидов с антигормональной активностью. В 1980 году в лаборатории фирмы «Russel Uclaf» был разработан и лицензирован первый антигестаген – мифепристон (Ru 486). В результате многолетних исследований в клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая, Индии были разработаны оптимальные схемы применения препарата. В 1988 году мифепристон впервые был применен во Франции в качестве средства для медикаментозного прерывания беременности в первом триместре. С начала 90-х годов он применяется в Швеции, Великобритании, с 1997 года – в США.

Молекулярные механизмы действия мифепристона

Мифепристон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что определяет рецепторный механизм его действия. Рецептор прогестерона относится к суперсемейству ядерных рецепторных белков S/T/A1. К данному суперсемейству относятся рецепторы глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестинов (ПР), андрогенов (АР), эстрогенов (ЕР), диоксивитамина D3 (ДР), экдизонов (ЭР), трийодтиронина (ТР), ретиноидов (А1Р). В составе суперсемейства выделяют 2 семейства; представители каждого из них характеризуются наибольшим сходством структуры и свойств всех доменов и соответствующих гормончувствительных элементов. К первому семейству относятся ГР, МР, ПР, АР, ко второму – ЕР, ТР, ДР, ЭР, А1Р. Гормон-рецепторные комплексы семейств могут давать перекрестные реакции. Известно, что мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием, а также, предположительно, антиминералокортикоидной активностью. Это объясняется способностью его взаимодействовать с не только с ПР, но и МР, ГР, АР.

Рецептор прогестерона, как и другие рецепторы суперсемейства, представляет собой простой мономерный белок, структурно-функциональная организация которого характеризуется наличием 4 доменов: А/В, С, D, Е. Наиболее функционально значимыми являются домены С и Е. Домен Е является гормонсвязывающим элементом. Домен С представляет собой ДНК-связывающий фрагмент, важнейшим функциональным свойством которого является способность взаимодействовать с гормончувствительным элементом ДНК.

Специфическое связывание прогестерона с доменом Е приводит к диссоциации рецептора из гетеротримера и активации домена С. При помощи домена С гормон-рецепторный комплекс связывается с гормончувствительным элементом ДНК, что приводит к изменению скорости транскрипции специфического гена и формированию клеточного ответа на гормональное воздействие. [Розен Б.В. , 1994]

Мифепристон связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора. [Карева Е.Н. и соавт., 1999].

Мифепристон также влияет на активность других рецепторных систем [Гаспарян Н.Д. и соавт., 2001,2002; Карева Е.Н. и соавт., 1999; Сергеев П.В. и соавт., 1994,2002]:

1. восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, сниженную под действием прогестерона, в доношенном сроке беременности активирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду сокращений;

2. изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки: увеличивается уровень цАМФ и снижается уровень цГМФ, что приводит к релаксации шейки матки;
3. 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;
4. ингибирует синтез рецепторов простагландина E₂ в эндометрии;
5. оказывает модифицирующее действие на эстрогензависимые изменения в эндометрии и миометрии; установлено, что мифепристон не взаимодействует с EP, однако, ингибирует влияние эстрогенов на матку. Считается, что мифепристон оказывает функциональное антиэстрогенное действие, механизм которого не ясен. Выявлено повышение уровня EP под действием мифепристона, что связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола;
6. подавляет прогестерон-индуцированный синтез рецепторов инсулина, но подобно прогестерону ингибирует рост клеточной культуры T47Dco.

При пероральном приеме 100-800мг мифепристона, препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и через 0,7-1,5 часа его концентрация в плазме крови составляет в среднем 2,5мг/л [Brogden R.N. et al., 1993]. В плазме 98% мифепристона находится в связанном с белком состоянии. Через 12-72 часа концентрация препарата снижается наполовину [DeHart R.M., 2001]. Важно отметить, что концентрация мифепристона в крови через 72 часа после приема 100, 200, 400, 600 или 800 мг препарата не отличаются [Heikinheimo O. et al., 1987].

Первый опыт применения мифепристона был связан с использованием его для прерывания беременности в I триместре. Известно, что использование мифепристона в виде монотерапии не ведет к прерыванию беременности у приматов [Карева Е.Н. и соавт., 1999], а у человека его применение даже в больших дозах имеет клиническую эффективность до 60-85%, при этом в 10-20% для завершения аборта необходимо выскабливание стенок полости матки [Herrmann W., 1989]. Однако мифепристон значительно увеличивает чувствительность миометрия к простагландинам, в связи с этим в настоящее время мифепристон применяют в комбинации с простагландинами. После назначения 600мг мифепристона с последующим введением небольшой дозы простагландина беременность прерывается в 95% [Sitruk-Ware R., 2000]. Проведенные клинические испытания показали, что максимальный abortивный эффект достигается при введении простагландина через 36-48 часов после приема мифепристона [Hertzen H., 2000].

С 80-х гг., когда была доказана эффективность и безопасность мифепристона для прерывания беременности на ранних сроках, множество исследований было посвящено поиску оптимального режима комбинированного приема антигестагена и простагландина [Basu R. et al., 2003]. Широкое распространение получила схема использования мифепристона 600мг с последующим введением через 48 часов 400 мкг мизопростола [Reyon R. et al., 1993]. По данным американского многоцентрового исследования при беременности до 49 дней эффективность этой схемы составляла 92,1%. Однако с увеличением её срока до 50-56 дней эффективность снижалась до 83%, а при сроке 57-63 дня – 77,5% [Winikoff B. et al., 1998].

Е. Aubeny (2001) предложена модификация схемы, заключающаяся в приеме второй оральной дозы 400 мкг мизопростола через 3 часа после первой, если к этому времени еще не произошел аборт.

Как было обнаружено ранее, концентрация мифепристона в крови через 72 часа после введения практически не зависит от его дозы. Данные многоцентровых исследований, проведенных по протоколам ВОЗ, свидетельствуют, что эффективность мифепристона в дозе 125мг, разделенной на 5 введений по 25мг, не уступает однократной 600мг [WHO, 1991]. В настоящее время показано, что применение мифепристона в дозе более 200 мг не

обеспечивает дополнительных преимуществ при выполнении аборта [Meckstroth K.R. et al., 2003].

Ряд исследований, посвященных разработке схем использования мифепристона в дозе меньшей, чем 600мг, основан на увеличении дозы используемого простагландина. Так, при применении 200мг мифепристона через 2 дня мизопропрост вводили вагинально по 200мкг 4 раза или однократно 800мкг [Anjim Z.K., 2000; Schaff E.A. et al., 2000].

В схемах, используемых для медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона, наиболее часто используют синтетические аналоги простагландинов – мизопропрост и гемепрост, реже – метенепрост. Мизопропрост, в отличие от гемепроста, не требует специальных условий хранения и стоимость его ниже.

Простагландины, применяемые с мифепристоном, могут вводиться сублингвально, вагинальным путем или в виде инъекций. Эффективность прерывания беременности практически не зависит от метода их введения. Однако при системном введении отмечается более высокая частота побочных эффектов [Chan C.C. et al., 2003; Namoda H. et al., 2003], таких как лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея. При вагинальном пути введения чаще (до 77%) отмечается головная боль.

По данным Е.А. Schaff и соавт. (2000) эффективность прерывания беременности сроком менее 56 дней при вагинальном применении мизопропроста через 1, 2 и 3 дня после приема 200мг мифепристона существенно не отличается. Также не было различий при использовании гемепроста через 1 или 2 дня после назначения 600мг мифепристона. В большинстве наблюдений прерывание беременности наступает в сроки 16 – 48 часов от приема мифепристона. Однако дальнейшее сокращение интервала между введением мифепристона и простагландина может отражаться на удлинении периода от введения препарата до полного аборта [Kahn J.G. et al., 2000].

Эффективность применения мифепристона в последние годы составляет по данным разных авторов 92–98,9%. [Абашин В.Г. и соавт., 2003; Мельник Т.Н. и соавт., 2001; Chan C.C. et al., 2003; Namoda H. et al., 2003; Von Hertzen H. et al., 2003]. Столь высокая эффективность указывает на то, что влияние препарата не ограничивается рамками только антипрогестеронового воздействия. Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия ПР, ЭР и АР в децидуальной и плацентарной тканях не изменялась под воздействием мифепристона. В то же время наблюдался супрессивный эффект на ГР клеток цитотрофобласта, а также стромы ворсин и децидуальной ткани. Этот факт свидетельствует о том, что подавление экспрессии глюкокортикоидных рецепторов под влиянием мифепристона является составной частью механизма, вызывающего прерывание беременности [Chan C.C. et al., 2003].

Основными осложнениями, возникающими после приема мифепристона, являются: отсутствие abortивного эффекта, неполный аборт, развитие эндометрита, длительное продолжение кровянистых выделений, что определяет необходимость выскабливания матки, иногда встречаются аллергические реакции [Hausknecht R., 2003]. Следует отметить, что в 50-60% кровянистые выделения появляются до введения простагландина. В 0,2-1% может возникать значительное кровотечение. Частота неудачных исходов колеблется от 2 до 13% [Абашин В.Г. и соавт., 2003; Allen R.H. et al., 2001]; отсутствие эффекта от применения препарата связывают с возможным исходным нарушением состояния рецепторного аппарата эндометрия и миометрия.

Мифепристон не оказывает неблагоприятного влияния на функцию яичников (Серова О.Ф. и соавт., 2003). Так, у большинства женщин регулярный менструальный цикл восстанавливался через 28-32 дня после прерывания беременности, результаты исследования гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови через месяц после прерывания беременности не выявляли существенных отклонений от нормы [Мельник Т.Н. и соавт., 2001].

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются в клинической практике два препарата, содержащие мифепристон, пенкрофтон и мифегин. Пенкрофтон

выпускается фирмой "Пенкрофт Фарма" (Россия); мифегин - "Экселджин" (Франция). В соответствии с инструкцией (письмо о применении мифепристона в акушерстве и гинекологии МЗ РФ N 2510/7213-03-32 от 2 июля 2003 г.) показанием к применению обоих препаратов является медикаментозное прерывание маточной беременности на ранних сроках (42 дня аменореи) [Шарапова О.В., 2003].

Клинические исследования, проведенные в НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН (Томск), показали, что эффективность обоих препаратов в прерывании беременности малого срока не отличается от данных литературы [Дикке Г.Б и соавт., 2002, 2003]. Однако, включение Пенкрофтона – мифепристона, производимого в России, в схему медикаментозного прерывания незапланированной беременности, кроме того, является экономически более выгодным, в связи с более низкой ценой на препарат.

В литературе имеются данные об успешном использовании мифепристона для прерывания беременности во втором триместре при наличии пороков развития плода или его внутриутробной гибели [Heimstad R. et al., 2003; Tang O.S. et al., 2002; Ngai S.W. et al., 2003]. Наиболее эффективной является комбинация мифепристона с гемепростом или мизопростолом, которая позволяет добиться прерывания беременности в течение 24 часов практически в 100% [Heimstad R. et al., 2003].

В течение ряда лет мифепристон применяется в качестве средства экстренной контрацепции. Его использование позволяет предотвратить наступление беременности в 85-86% случаев, при условии применения в течение ближайших 5 суток после незащищенного полового акта в дозе 10 мг [Gemzell-Danielsson K. et al., 2003; Xiao B.L. et al., 2002,2003]. Кроме того, предложен способ применения мифепристона в качестве «once-a-month» контрацептива [von Hertzen H. et al., 2003]. При условии приема в раннюю лютеиновую фазу в дозе 200 мг, мифепристон предотвращает имплантацию эмбриона за счет подавления секреторных изменений эндометрия и нарушения транспорта гамет в маточной трубе [Brown A. et al.,2003; Qiu X. et al.,2003].

В ряде работ показана возможность использования мифепристона для консервативного лечения ненарушенной эктопической беременности. Метод применим при наличии эктопической беременности малого срока, если уровень β -ХГЧ менее $10 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, размеры объемного образования в малом тазу не более 5 см, отсутствуют явления острого живота и не регистрируется сердцебиение плода в проекции маточной трубы, а также если женщина заинтересована в консервативном лечении. [Lui F. et al.,1998; Zhang W. et al, 1999] Применение мифепристона увеличивает эффективность лечения ненарушенной эктопической беременности с помощью метотрексата, особенно в тех случаях, когда уровень прогестерона в сыворотке крови женщины составляет 10 нг/л и более [Rosenberg P. et al., 2003].

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 недели. L. Weng и соавт. (1995) показали, что через 48 часов после приема 150мг мифепристона в первом триместре беременности в шейке матки наблюдаются выраженные признаки коллагенолиза, как накануне родов. При введении мифепристона в течение двух дней по 200мг частота самопроизвольного развития родовой деятельности составляет 54% и средний интервал от начала терапии до родов составляет 51,75 часа против 18% и 74,5 часа при приеме плацебо [Edwards M.S., 1996]. В работе D.A. Wing и соавт. (2000) показано, что промежуток времени от начала лечения до начала родов в среднем составляет $36,8 \pm 11,6$ часов при использовании мифепристона и $44,5 \pm 14,7$ часов после приема плацебо. Роды через естественные родовые пути произошли у 87,5% женщин, получавших мифепристон, и у 70,8% женщин после приема плацебо [Wing D.A. et al.,2000].

По данным P.M. Stenlund и соавт. (1999) в течение первых 48 часов после начала лечения самопроизвольные роды начались у 79,2 % женщин, получавших мифепристон, и только у 16,7% беременных, получавших плацебо. После применения мифепристона

отмечается более быстрое начало родовой деятельности, 36 часов 23 мин и 53 часа 17 мин соответственно. Дополнительное местное применение простагландинов чаще требовалось также после применения плацебо.

В настоящее время мифепристон используется для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения в сочетании с мизопростолом в дозе 200 или 400 мг. Сначала женщина получает мифепристон в течение одного, двух дней, через 24 часа – 250 – 500 мкг мизопростола интрацервикально или интравагинально (если не развилась спонтанная родовая деятельность).

В исследовании, проведенном в МОНИАГ [Карева Е.Н. и соавт., 1999], оценивалась эффективность применения мифепристона в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E1 (сайтотек). Эффективность данного метода подготовки составила 72 %. У 28% рожениц развилась слабость родовой деятельности. В 12,1% в связи с развитием гипоксии плода роды были завершены оперативным путем (9,1%-кесарево сечение, 3,0%-акушерские щипцы). 76% детей родились в удовлетворительном состоянии, остальные в состоянии асфиксии средней степени тяжести. Катамнестический опрос состояния и развития детей показал, что 95% детей развиваются соответственно возрасту. Не выявлено отрицательного влияния мифепристона на становление лактационной и менструальной функции женщин после родов.

Таким образом, использование мифепристона является эффективным методом подготовки к родам, снижает потребность в применении простагландинов и окситоцина, ускоряет их наступление. Мнения в отношении влияния метода родовозбуждения с использованием мифепристона на частоту родоразрешения путем кесарева сечения расходятся. M.S.Edwards (1996) считает, что частота абдоминального родоразрешения не снижается, тогда как результаты исследования J.P. Neilson (2000) указывают на её уменьшение.

В работе P.C. Giacalone и соавт. (2001) показано, что применение мифепристона оказывает негативное влияние на материнскую гемодинамику. Так, у женщин, которым проводилась подготовка к родам с применением мифепристона, более часто, чем при использовании простагландинов, повышалось артериальное давление и развивалась тахикардия. Кроме того, при применении мифепристона отмечено изменение частоты сердцебиения плода [Guacalone P.L. et al., 2001]. Вместе с тем, частота неонатальной гипогликемии у новорожденных не возрастала [Neilson J.P. , 2000]. На отсутствие негативного влияния на состояние новорожденных также указывают данные других исследователей [Гаспарян Н.Д.,2001; Elliot C.L. et al., 1998; Guacalone P.L. et al.,1998; Neilson J.P.,2000; Stenlund P.M. et al., 1999; Wing D.A. et al.,2000].

Противопоказаниями к назначению мифепристона с целью прерывания беременности являются: индивидуальная непереносимость, хроническая надпочечниковая, почечная или печеночная недостаточность, длительная кортикостероидная терапия, геморрагические нарушения и лечение антикоагулянтами, протезы клапанов сердца, инфекционный эндокардит в прошлом; воспалительные заболевания кишечника (энтерит, колиты, гастриты, холецистопанкреатиты) и женских половых органов в острой стадии; беременность, возникшая на фоне применения внутриматочной контрацепции или после отмены гормональной контрацепции, наличие рубца на матке, миома матки [Богатова И.К. и соавт.,2001; Sitruk-Ware R., 1999]. Прилепская В.Н. и соавт. (2003) миому матки небольших размеров и наличие рубца после оперативных вмешательств на ней считают относительными противопоказаниями.

При приеме мифепристона особую осторожность следует соблюдать пациенткам следующих высоких групп риска: больным с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких, пациенткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или предрасположенностью к ним. Нельзя применять курящим женщинам старше 35 лет (без предварительной консультации терапевта). Грудное вскармливание следует прекратить на 14 дней после приема препарата. Следует избегать одновременного приема Мифегина и

нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, метиндол, бруфен, напроксен, напросин, бутадиион, реопирин, нурофен, диклофенак, вольтарен, фастум, аспирин, цитрамон, кофицил, седалгин, целебрекс), так как они могут снизить эффективность метода.

Таким образом, в настоящее время область применения мифепристона в акушерстве включает: проведение медикаментозного аборта в I триместре, прерывание беременности во втором триместре в связи с антенатальной гибелью или пороками развития плода, подготовку шейки матки и индукцию родов при доношенной и переношенной беременности, а также консервативное лечение при прогрессирующей эктопической беременности. Кроме того, мифепристон применяется в гинекологии при лечении миомы матки, эндометриоза, синдрома Кушинга, прогестерон-зависимых злокачественных новообразований, посткоитальной контрацепции.

Вместе с тем, многие вопросы клинического использования мифепристона в акушерской практике остаются неразработанными, недостаточно научных работ, доказывающих его безопасность для матери и плода в III триместре беременности, при различных осложнениях её течения и рандомизированных исследований, которые показывают его преимущества в прерывании беременности ранних сроков или родовозбуждении.

Список литературы

1. Абашин В.Г., Кузнецова Т.В., Петросян А.С., Курчишвили Б.И., Коломаченко А.М. Прерывание беременности в I триместре препаратом «Мифегин» // Акуш. и гин. – 2000 - № 6 – с. 40-42.
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 // Акуш. и гин. – 2001 - №2 – с.14-17.
3. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Кирпичникова Н.В., Логутова Л.С., Подвальнюк В.В. Влияние мифегина на сократительную деятельность миометрия in vitro при доношенной беременности.// Росс. вестн. акушера-гинеколога – 2001 - № 3 – с. 12-14.
4. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. и соавт. Влияние антигестагенов на уровень цитокинов в плазме крови при доношенной беременности. // Росс. вестн. акушера-гинеколога – 2002 - №2 – с. 4 – 6.
5. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов. // Росс. вестн. акушера-гинеколога - 2001 №4 – с. 34 – 37.
6. Карева Е.Н., Соловьева Е.В., Кирпичникова Н.В., Туманов А.В. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов // Экспер.клин.фарм – 1999 - № 4 – с. 72-76.
7. Дикке Г. Б., Агаркова Л.А., Башилова И.А., Панасенко О. В., Гончарова Н.Н. Особенности состояния эндометрия, по данным ультразвукового исследования, как критерий эффективности медикаментозного прерывания беременности // Фарматека.- 2003.-№11.-С.75-78.
8. Мельник Т.Н., Милованов А.П., Серова О.Ф., Бакотина И.В., Иванова О.В. Опыт применения препарата «Мифегин» для прерывания беременности в ранние сроки // Росс. вестн. акушера-гинеколога - 2001-т.1 - №4 – с. 42-43.
9. Прилепская В.Н., Волков Н.И., Жердев Д.В., Куземин А.А., Астахова Т.М. Медикаментозное прерывание беременности с помощью препарата Мифепристон // Планирование семьи.-2003.-№3.-С.28-31.

10. Розен Б.В. Основы эндокринологии – М.: Издательство МГУ. – 1994 – 384 с.
11. Сергеев П.В., Карева Е.Н., Ткачева Н.Ю., Высоцкий М.М. Антипрогестины // Пробл. эндокринологии – 1994 - №3 – с. 53-54.
12. Сергеев П.В., Карева Е.Н., Гаспарян Н.Д., Подвальнюк В.В. Влияние мифегина на уровень циклических нуклеотидов в миометрии шейки матки при доношенной беременности. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины - 2002 – т 134 - № 10 – с.405 – 407.
13. Серова О.Ф., Мельник Т.Н., Липовенко Л.Н. Современные технологии прерывания беременности в ранние сроки // Вопр.гинек. акуш.перинат.-2003.-Т.2,№1.-С.45-48.
14. Шарапова О.В. Письмо о применении мифепристона в акушерстве и гинекологии МЗ РФ N 2510/7213-03-32 от 2 июля 2003 г.
15. Allen R.H., Westhoff C., De Nonno L, Fielding S.L, Schaff E.A. Curettage after mifepristone-induced abortion: frequency, timing, and indications // Obstet. Gynecol.-2001. - V. 98. - P. 101-106.
16. Anjim Z.K. Termination of early pregnancy with a reduced oral dose of mifepristone and vaginal misoprostol // S. Afr. Med. J. - 2000. - V. 90. - P. 889-891.
17. 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.
18. Basu R, Gundlach T, Tasker M. Mifepristone and misoprostol for medical termination of pregnancy: the effectiveness of a flexible regimen. //J Fam Plann Reprod Health Care. 2003 Jul;29(3):139-41.
19. Bjarde L, Iversen OE. Mifepristone – a controversial drug with great potential.// Tidsskr nor Laegeforen. – 2001 – Nov 20;121(28) – p. 3286-91.
20. 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.
21. Brown A, Williams A et al. A single dose of mifepristone (200 mg) in the immediate preovulatory phase offers contraceptive potential without cycle disruption. // Contraception – 2003 – Sep 68(3) – p. 203-9.
22. Chan C.C., Lao TT, Ho PC, 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.
23. 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.
24. DeHart R.M., Morehead M.S. Mifepristone //Ann.Pharmacother.-2001.-V.35.-P.707-719.
25. Edwards M.S. Mifepristone: cervical ripening and induction of labor. //Clin Obstet Gynecol. 1996 Jun;39(2):469-73.
26. Elliot CL, Brennan JE, Calder AA. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. // Obstet Gynecol. – 1998 Nov 92(5) – p. 804-9.
27. Fox M.C., Creinin M.D., Harwood B. Mifepristone and vaginal misoprostol on the same day for abortion from 50 to 63 days' gestation. // Contraception – 2002 – Oct 66(4) – p. 225-9.
28. Gemzell-Danielsson K., Mandl I., Marions L. Mechanisms of action of mifepristone when used for emergency contraception. //Contraception. 2003 Dec;68(6):471-6.
29. Guacalone P.L. et al The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocin and fetal heart rate patterns. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 – Jul 97(1) – p. 30-4.
30. 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.
31. Ghoumari A.M., Dusart I. et al. Mifepristone protects Purkinje cells from cell death in organotypic slice cultures of postnatal rat and mouse cerebellum. // Proc Natl Acad Sci USA – 2003 – Jun 24: 100(13) – p. 7953 – 8.

32. Hamoda H., Ashok PW et al. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: a review of 483 consecutive cases.// *Am J Obstet Gynecol.* – 2003 – May – 188(5) – p. 1315-9.
33. Hamoda H. et al. A pilot study of mifepristone in combination with sublingual or vaginal misoprostol for medical termination of pregnancy up to 63 days gestation. // *Contraception* – 2003 – Nov 68(5). – p. 335-8.
34. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States.// *Contraception.* 2003 Jun;67(6):463-5.
35. Heikinheimo O., Lahteenmaki P., Koivunen E., Shoupe D., Croxatto H. et al. Metabolism and serum binding of RU486 in women after various single doses//*Hum.Reprod.*-1987.- №2.- P.379-385.
36. Heimstad R., Backe B. Mifepristone for induction of the second trimester abortion. // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2003 – Sep 123(17) – p. 2412-3.
37. Herrmann W. The clinical use of RU 486 (Mefipristone).// *Res Reprod.* 1989 Oct;21(4):3.
38. Herten H. Research on regimens for early medical abortion // *J. Am. Med. Womens Assoc.* - 2000. - V. 55 - P. 133-136.
39. von Herten H., Bygdeman M. Summary of evidence and research needs on the use of mifepristone in fertility regulation: consensus from the conference. // *Contraception.* 2003 Dec;68(6):401-7.
40. Kahn J.G., Becker B.J., Maclsa L, Amory J.R., Neuhaus J., Olkin I., Creinin M.D. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis // *Contraception.* - 2000.- V. 61. - P. 29-40.
41. Lui F. et al. Mifepristone in the treatment of 47 ectopic pregnancy patients. // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 1998 - 23(3) – p. 265-8.
42. Meckstroth K.R., Darney P.D. Prostaglandins for first-trimester termination. // *Best Pract res Clin Obstet Gynaecol.* – 2003. – Oct. – 17(5)- p. 745-63.
43. Neilson J.P. Mifepristone for induction of labor. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000 (4)CD 002865.
44. Ngai S.W., Tang O.S., Ho P.C. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Oct;17(5):765-75.
45. Peyron R., Aubeny E., Tarzus V. et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU486) and orally active prostaglandin misoprostol // *N. Engl. J. Med.* 1993. - V. 328. - P. 1509-1513.
46. Qiu X., Sun X. et al. Action of mifepristone on the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 mRNA and protein during the early luteal phase in the human oviduct. // *Fertil Steril* – 2003 – Sep 80 suppl 2 – p. 776-82.
47. Rosenberg P., Chevret S., Camus E. et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and metotrexate-placebo. // *Hum Reprod.* 2003 – Sep 18(9) – p. 1802-8.
48. Sandstrom O., Brooks L., Schantz A., Grinsted J. Et al // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1999. - V. 78.-P. 806-809
49. Schaff E.A., Fielding S.L., Eisinger S.H., Stadalius L.S., Fuller L. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days // *Contraception.* - 2000. - V. 61. - P. 41-46.
50. 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.
51. Sitruk-Ware R. Approval of mifepristone (RU 486) in Europe. // *Zentralbl Gynakol.* 2000;122(5):241-7.
52. 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.
53. Tang O.S., Ho P.C. Medical abortion in the second trimester. // *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2002 – Apr 16(2) – p. 237-46.

54. Von Hertzen H., Honkanen H. et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. // BJOG – 2003. – Sep 110(9) – p. 808-18.
55. Weng L, Jiao L, Tang X. [Histological study of uterine cervix during termination of early pregnancy by mifepristone and prostaglandins] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1995 Sep;30(9):522-5.
56. WHO, Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost a multicentre comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone // Fertil.Steril. - 1991. - V. 56. - P. 32-40.
57. Wing D.A. et al. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation; a randomized controlled trial. // Obstet Gynecol - 2000 – Oct 96(4) – p. 543-8.
58. Winikoff B., Ellertson C., Elul B., Sivin I. Acceptability and feasibility of early pregnancy termination by mifepristone-misoprostol. Results of a large multicenter trial in the United States. Mifepristone Clinical Trials Group // Arch. Fam. Med. - 1998. - №7. - P. 360-366.
59. Xiao B.L., von Hertzen H. et al. Effects of mifepristone of different doses on emergency contraception, a randomized double-blind study. // Zhonghua Yi Za Zhi – 2003 – May 83(10) – p. 813-8.
60. Xiao B.L., von Hertzen H. A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. // Hum reprod. – 2002 – Dec 17(2) – p. 3084-9.
61. Zhang W, Wang L. Mifepristone in treating ectopic pregnancy. // Chin Med J. – 1999 – Apr 112(4) – p. 376-8.