

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Без примера ничему не выучишься. Я.
Каменский*

УДК 618.39:615.256,54

А. Д. Липман¹, И. С. Левина², Д. М. Кочев³

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИФЕПРИСТОНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ДРУГИХ ЦЕЛЕЙ

¹ ММА им. И. М. Сеченова, г. Москва,

² ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва,

³ ЗАО «Пенткрофт Фарма», г. Москва

В настоящем обзоре рассмотрены имеющиеся в литературе данные о применении мифепристона для прерывания беременности в первом и втором триместрах, оценке его эффективности, побочных действий и приемлемости, использовании мифепристона для стимуляции родовой деятельности, а также возможности его использования в контрацептивных целях и терапии ряда опухолей.

Введение

В мире, по данным доклада ВОЗ [1], каждый день происходит более 100 млн половых актов, приводящих к 910 тысячам зачатий, из которых примерно 50% являются незапланированными, а около 25% нежелательными. Ежедневно около 150 тысяч беременностей заканчиваются искусственным абортом, что ежегодно составляет до 53 млн. По подсчетам демографов, одна треть этих аборт выполняется в небезопасных условиях, что приводит к 50-100 тысячам случаев смерти в год. У значительно большего числа женщин возникают осложнения, которые могут иметь долгосрочные последствия для их здоровья. Около 55% всех пар, включающих женщин репродуктивного периода (15-49 лет), в настоящее время пользуются той или иной формой контрацепции, но часто неудачно, и, по расчетным данным, ежегодно это ведет к наступлению 8-10 млн беременностей. Многие из них заканчиваются искусственным абортом.

Во многих развитых странах приняты законы, позволяющие выполнять аборты по желанию женщины до срока 10-12 недель беременности. В большинстве случаев разрешается также прерывать беременность при сроке 20-24 недели, если у плода имеются серьез-

ные нарушения или женщина больна и ее состояние при сохранении беременности усугубится. В настоящее время аборт доступен по желанию женщины или по социальным причинам примерно 63% женщин во всем мире. Около 25% женщин живут в странах, где аборт запрещен, за исключением тех случаев, когда сохранение беременности связано с опасностью для жизни женщины. Для остальных 12% аборт доступен в тех случаях, когда существует угроза здоровью, когда зачатие произошло в результате изнасилования, инцеста или когда прерывание беременности оправдано наличием пороков развития у плода.

Проблема репродукции в России и состояние здоровья населения становится в настоящее время одним из факторов национальной безопасности государства. Одним из основных направлений решения задачи улучшения репродуктивного здоровья женщины и качества жизни является профилактика незапланированной беременности и снижения числа аборт. Несмотря на широкое распространение в России современных способов контрацепции, число аборт в последние годы практически не уменьшается. В структуре материнской смертности около 30% составляет смертность женщин, связанная с абортами и возникшими осложнениями. В последние 5 лет в России более чем в 2 раза увеличилось число аборт у первобеременных и женщин до 19 лет. У последней группы аборт составляют 11% от их общего числа [2]. Риск для здоровья, связанный с абортом, можно фактически устранить, сделав широкодоступным безопасный аборт.

В последнее время широкое распространение нашло использование щадящих методов прерывания беременности на ранних сроках. Этим достигается снижение числа случаев интраоперационных осложнений. Одним из современных щадящих методов является медикаментозное прерывание беременности. Препаратом, используемым для осуществления так называемого медикаментозного аборт как альтернативы хирургическому вмешательству, является мифепристон. Он представляет собой синтетический стероидный препарат для перорального применения. По своему фармакологическому профилю он является ингибитором прогестерона, проявляет сильные антипрогестагенные и антиглюкокортикоидные свойства. Препарат был разрешен специально для прерывания беременности ранних сроков.

Открытие мифепристона (RU 486) явилось блестящим результатом исследований французской компании Roussel Uclaf в области стероидов. Благодаря достижениям в изучении взаимосвязи структуры стероидов с их биологическими свойствами в организме и овладению методами определения связывания (сродства) стероидов с гормональными рецепторами, в середине 70-х гг. исследовательским центром Roussel Uclaf во Франции была начата программа исследования стероидов с антигормональными свойствами. Она и привела к открытию в начале 80-х гг. мифепристона - уникального синтетического гормонального препарата, представителя группы 19-норстероидов, замещен-

ного в 11 8-положении п-диметиламинофенильной группировкой.

Обладая очень сильным связыванием с рецепторами прогестерона и глюкокортикоидов, мифепристон действует *in vitro* и в экспериментах на животных как конкурентный антагонист этих гормонов. Основываясь на том факте, что мифепристон, несмотря на высокое сродство к прогестероновому рецептору (ПР), не проявляет прогестагенного эффекта, а напротив, ингибирует действие прогестерона в организме, было предложено использовать его для прерывания беременности (для поддержания которой необходим прогестерон).

Механизм действия мифепристона

Действие прогестинов и антипрогестинов в матке и других репродуктивных тканях опосредуется ПР, найденным и в эндометрии [3], и в миометрии [4]. ПР существует в двух изоформах - ПР-А и ПР-В. Структуры обеих изоформ близки, хотя В-изоформа содержит фрагмент из 164 аминокислот в аминотерминальной части, отсутствующий у А-изоформы. После связывания с ПР и прогестины, и антипрогестины продуцируют изменения в конформации ПР, конвертирующие ПР из не связывающейся с ДНК-формы в форму, которая связывается с ДНК. Эта трансформация сопровождается потерей белков теплового шока и димеризацией. Активированный комплекс прогестерона с димерным ПР связывается с гормончувствительными элементами (HRE) в промоторной области гормончувствительных генов, и в присутствии других ядерных транскрипционных факторов увеличивают скорость транскрипции этих генов, продуцируя агонистические эффекты на клеточном и тканевом уровнях [5, 6]. Комплекс мифепристона с димерным ПР также связывается с HRE, но результирующий комплекс не индуцирует транскрипцию, т.е. он транскрипционно неактивен [7]. Таков в самых общих чертах механизм, лежащий в основе антипрогестагенного действия мифепристона. Обе изоформы ПР обладают различными эффектами на транскрипцию. Полагают, что тип димера ПР - гомодимер или гетеродимер (АА, ВВ или АВ) в конечном счете может определять характер биологического ответа стероидного лиганда в организме, т.е. проявление прогестин-антагонистического, агонистического или антиэстрогенного эффектов [8]. Так, ингибирование А-изоформой ПР опосредуемой эстрогенами транскрипции гена может объяснить антиэстрогенную активность мифепристона, который напрямую не связывается с эстрогенным рецептором [6]. Не менее важным является тот факт, что уровни экспрессии А- и В-изоформ ПР могут варьироваться в различных тканях и изменяться в течение фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла [П

Для того чтобы представить себе, как мифепристон действует в организме, следует кратко обрисовать роль прогестерона в возникновении беременности и развитии эмбриона. Прогестерон регулирует и развитие беременности, и ее поддержание. После овуляции жел-

тое тело продуцирует прогестерон для создания секреторного эндометрия, способного к имплантации эмбриона. Как только произошла имплантация, прогестерон предотвращает сокращения матки. Продолжение беременности зависит от содержания прогестерона, продуцируемого желтым телом до тех пор, пока не станет достаточным его секретирование плацентой - обычно это происходит к 7-й неделе после зачатия. Прогестерон изменяет электрический заряд на наружной поверхности клеток миометрия и мешает передаче электрического импульса через синапсы, нарушает связи между клетками миометрия, участвующими в координации всей системы сокращений в матке. Если уровни содержания прогестерона снижаются, угнетается активность простагландин-дегидрогеназы и активируется продукция простагландинов и цитокинов. Эти вещества прерывают беременность, размягчая шейку матки и вызывая ее сокращения.

Мифепристон является антипрогестином с высоким сродством к ПР. Его относительная связывающая активность с ПР человека в 2-10 раз превышает сродство прогестерона. Механизм, по которому антипрогестины индуцируют кровотечения и аборт, нельзя считать окончательно выясненным, но главными мишенями его действия являются децидуальная ткань и миометрии [9]. Как уже упомянуто, отсутствие сокращений матки во время беременности поддерживается высокими уровнями прогестерона. Введение мифепристона приводит к увеличению сокращений матки почти у всех женщин. Отделение эмбриона от стенки матки с последующим увеличением ее сокращений приводит к снижению концентраций человеческого хорионического гонадотропина (который во время беременности секретируется в кровь после прикрепления бластоцисты и, связываясь с рецепторами лютеинизирующего гормона (ЛГ), поддерживает секрецию прогестерона), что приводит к лютеолизу [10]. Продукция простагландинов клетками децидуальной ткани возрастает, уменьшается активность простагландин-дегидрогеназы и таким образом индуцируются сокращения матки. Считают, что в каскаде событий, ведущих к повышенной сократимости матки после блокады действия прогестерона мифепристоном, задействован не один фактор [11]. Помимо эффекта на миометрии и функцию децидуальной ткани, мифепристон индуцирует размягчение и расширение шейки матки у беременных и небеременных женщин, причем этот эффект не опосредуется простагландинами [12], а возможно, обусловлен стимуляцией металлопротеиназ и модулированием притока воспалительных клеток в шейку матки [13].

В больших дозах мифепристон обладает также антиглюкокортикоидной активностью. Ингибирование мифепристоном отрицательной обратной связи кортизола на адренокортикотропном гормоне является, вероятнее всего, дозозависимым и требует больших доз, чем те, которые необходимы для проявления антипрогестагенного действия [10].

При определенных обстоятельствах мифепристон может действовать как агонист прогестерона [11], есть данные о его антиэстрогенной активности [7, 14, 15].

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мифепристон обладает также слабой антиандрогенной активностью, его сродство к андрогенному рецептору составляет примерно четверть от сродства тестостерона [16].

Фармакокинетика мифепристона

После орального введения мифепристон быстро адсорбируется желудочно-кишечным трактом. Абсолютный биорезерв равен 69%. После приема однократной дозы 100-800 мг средняя максимальная концентрация мифепристона в плазме крови человека через 0,7-1,5 часа после введения составляет 2,5 мг/л¹⁶. В плазме мифепристон на 98% связывается с альбумином и агликопротеином с фиксированным насыщением. После распределительной фазы эвакуация сначала происходит медленно, концентрация снижается вполовину за период 12-72 часа, затем ускоряется и достигает 18-часового периода полувыведения [13]. В дозах, превышающих 100 мг, мифепристон проявляет нелинейную фармакокинетику, но в дозах 2-25 мг/день она линейна. Исследования беременных и небеременных женщин показали, что введение однократных доз > 100 мг приводит к практически одинаковым концентрациям в сыворотке крови [17]. Общая концентрация в сыворотке крови через 72 часа одинакова у женщин, принимавших 100, 200, 400, 600 или 800 мг мифепристона [18, 19].

Основными путями метаболизма мифепристона являются N-деметилирование и гидроксильрование 17α-пропинильной боковой цепи молекулы. Выявлены три основных метаболита: монометилированный (RU 42633), дидеметилированный (RU 42848), образующиеся в результате потери одной и двух метильных групп в 11β-п-диметиламинофенильном заместителе стероидного кольца мифепристона, и гидроксильрованный (RU 42698). Концентрации первого и третьего метаболитов в плазме параллельны концентрациям мифепристона. Концентрации второго метаболита постепенно увеличиваются в первые 10 часов после введения и достигают концентрации исходного стероида. Эти метаболиты сохраняют 9-21% от сродства мифепристона к ПР человека; предполагают, что они вносят малый вклад в антипрогестагенную активность мифепристона. Сродство метаболитов к глюкокортикоидному рецептору в среднем составляет 45-61% по отношению к сродству мифепристона, и они могут вносить более значительный вклад в антиглюкокортикоидную активность больших доз мифепристона [20].

90% дозы, введенной здоровым женщинам, выводится в фекалиях через 7 дней [13].

Обзор данных по клинической эффективности мифепристона

До недавнего времени медикаментозное прерывание беременности с помощью мифепристона с последующим введением аналога простагландина было доступно лишь в нескольких странах. Медикаментозные методы с применением либо одного простагландина, либо его комбинации с метотрексатом по эффективности, безопасности и удобству не могли конкурировать

с мифепристоном. Разработка методов использования мифепристона в сочетании с аналогом простагландинов продолжалась вплоть до получения разрешения на его применение. Этот более эффективный и лучше переносимый женщинами способ прерывания беременности стал доступен более 12 лет назад и около 3 млн женщин в Европе и Китае уже использовали мифепристон для аборта [21-23].

Систематический поиск эффективных методов для медикаментозно индуцируемого аборта начался только в 70-е годы после синтеза аналогов простагландинов и далее интенсифицировался с открытием мифепристона в 1981 г. [24]. Исследования показали, что при использовании одного мифепристона в дозах от 140 мг до 1600 мг полный аборт через 1-10 дней имел место у 64-85% женщин [25], но введение через 2 дня после приема мифепристона аналога простагландина увеличивает эту цифру до 87-97% [26, 27]. Мифепристон - единственный антипрогестин, используемый в клинической практике, и границы его применения за последние несколько лет значительно расширились.

Мифепристон был одобрен в 1988 г. во Франции, в Великобритании (1991 г.), Швеции (1992 г.), Китае (1992 г.), затем в Израиле, Германии, Австрии, Бельгии, Дании, Финляндии, Испании и Швейцарии [22]. В США мифепристон разрешен к применению в сентябре 2000 г. [28]. В России мифепристон зарегистрирован в 1999 году и производится с 2002 года под торговой маркой «Пенкрофтон».

Срок беременности (здесь и далее используется официально принятое определение срока беременности со дня последней менструации), до которого во всех странах рекомендовано прерывание беременности с помощью мифепристона, ограничен 49 днями, за исключением Великобритании и Швеции, где в 1995 г. этот срок был продлен до 63 дней беременности [29, 30]. Во Франции, Швеции и Великобритании с 1987 по 1998 гг. было произведено 405 тысяч ранних медикаментозных аборт с помощью мифепристона [31].

Прерывание беременности

Ранние исследования по использованию для осуществления медикаментозного аборта только аналогов простагландинов не привели к широкому практическому применению по нескольким причинам. Для достижения приемлемого (>90%) эффекта необходимы высокие многократные дозы простагландинов (доступных на то время сульпростона, гемепроста и метенепроста), приводящие к достаточно серьезным побочным действиям, таким как диарея (30-40%), тошнота, рвота, а также необходимости использования обезболивающих средств из-за сильных маточных болей [29]. С открытием мифепристона на него возлагались большие надежды, но проведенные в период 1983-1987 гг. исследования показали, что этот новый препарат приводил к полному аборту, по разным данным, в 60-70, 10-90 или 65-85% случаев [25, 29, 32, 33]. Важным шагом вперед стало обнаружение в 1985 г. способности мифепристона повышать чувствительность и сокращаемость миометрия матки под действием простагланди-

нов [34]. При этом, как свидетельствовали последующие клинические испытания, максимальный abortивный эффект (>96%) достигался при введении простагландинов через 36-48 часов после приема мифепристона, причем доза простагландинов могла быть уменьшена в 5 раз без ущерба для эффективности [26, 35, 36]. Эти исследования послужили основой для выбора наиболее приемлемой методики осуществления медикаментозного прерывания беременности как альтернативы хирургическому abortу: 600 мг мифепристона с введением через 36-48 часов аналога простагландина.

С момента утверждения этого метода в большинстве стран, где разрешено применение мифепристона для прерывания ранней беременности, клинические испытания были сфокусированы главным образом на следующих проблемах: поиск оптимальной дозы мифепристона, наиболее подходящего типа аналога простагландина, его дозы, способа и времени введения, определение сроков беременности, при которых ее прерывание с помощью этого метода может быть осуществлено без потери эффективности, и оценки безопасности и приемлемости метода.

Дозы мифепристона

Как уже было упомянуто, ранние исследования не выявили взаимосвязи между дозой мифепристона и эффективностью осуществления abortа. Исследования и беременных, и небеременных женщин показали, что фармакокинетика препарата нелинейна и что введение однократной оральной дозы мифепристона более 100 мг приводит к практически одинаковой его концентрации в сыворотке крови [17]. На этой основе представлялось возможным использовать меньшие, чем зарегистрированная в 600 мг, дозы мифепристона без снижения abortивного эффекта. Действительно, несколько многоцентровых клинических испытаний, проведенных ВОЗ, подтвердили это предположение и показали, что эффективность дозы 600 мг и многократной дозы в 125 мг (5 доз по 25 мг) [37] или однократной дозы 200 мг [38-41] с последующим введением простагландина практически одинакова. Эти данные легли в основу схемы многократного введения малых доз мифепристона, применяемой в Китае.

В ряде публикаций нескольких последних лет, посвященных применению мифепристона для прерывания беременности, утверждается, что оптимальная доза мифепристона до сих пор не установлена (см., например, [21, 42, 43]). Тем не менее во всех странах, кроме Китая, зарегистрирована французская схема использования мифепристона 600 мг с последующим введением через 48 часов 400 мкг мизопростола [35]. Большинство проведенных до настоящего времени клинических испытаний подтвердили эффективность и безопасность этой схемы. Так, многоцентровое проспективное исследование, проведенное в США в 1994-1995 гг. с участием более 2000 женщин, показало, что при беременности 49 дней эффективность составила 92,1%, но при беременности 50-56 дней она падала до 83%, а при сроке 57-63 дня - до 77,5% [44, 45]. В обзоре, посвященном анализу клинических Ис-

пытаний мифепристона до октября 2000 г., приводятся цифры о 92-95% эффективности этой общепринятой схемы, причем неполный abort, требующий дополнительного хирургического вмешательства, отмечен в среднем у 3-5% женщин, и продолжающаяся беременность - у 1-2% женщин [13]. По данным клинического исследования, проведенного в России с участием 150 женщин со сроком беременности 3-4 недели, эффективность этой зарегистрированной схемы (600 мг мифепристона отечественного производства (пенкрофтон) в сочетании с 400 мкг мизопростола орально через 48 часов) составила 96%. Побочные эффекты были минимальны. Сравнительные клинические испытания, проведенные во Франции с участием 237 женщин, показали отсутствие разницы в эффективности при оральном или вагинальном введении мизопростола через 48 часов после приема 600 мг мифепристона [46]. Как показывают данные табл.1, эффективность зарегистрированной схемы составляет 92-98% [13, 21, 27, 35, 38, 41, 42, 44-49].

Таким образом, большой опыт применения мифепристона в соответствии с утвержденными рекомендациями подтвердил эффективность и безопасность дозировки 600 мг. Недавно предложена модификация этого метода, заключающаяся в приеме второй оральной дозы 400 мкг мизопростола через 3 часа после первой дозы 400 мкг, если к этому времени у женщины еще не произошел abort. Частота продолжающейся беременности снижается при этом до 0,2% [51].

Разработка комбинации мифепристона с простагландинами основывалась на предположении, что в целях снижения количества и качества побочных эффектов должна использоваться минимальная доза аналога простагландина. Тем не менее за последние несколько лет проводились многочисленные испытания альтернативных схем с использованием сниженных доз мифепристона, причем в большинстве исследований применялись значительно большие дозы простагландина. Можно представить себе, что этот подход диктовался экономическими соображениями. Несколько рандомизированных исследований показали, что доза мифепристона может быть уменьшена до 200 мг без потери эффективности. Так, в США в 1996-1997 гг. было проведено многоцентровое исследование с участием 933 женщин (беременность до 8 недель) схемы использования 200 мг мифепристона и введении через 2 дня вагинальной 4-кратной дозы мизопростола по 200 мкг. Эффективность полного abortа составила 97%, при этом у 3% женщин зарегистрирован abort до введения мизопростола. 3% женщин понадобилось хирургическое вмешательство, а 2% - использование второй дозы простагландина [42]. Из побочных эффектов отмечены вагинальные кровотечения (47,5%) до использования мизопростола, лихорадка, тошнота. Аналогичные результаты опубликованы в работе [52]. По данным клинических испытаний 1996-1999 гг., включавших 4393 женщины, при применении схемы с 200 мг мифепристона с последующим вагинальным введением 800 мкг мизопростола, продолжающаяся беременность отмечена в 0,4% случаев [53].

Эффективность метода медикаментозного прерывания беременности в зависимости от дозы мифепристона и типа простагландинов

Сроки беременности	Доза мифепристона (мг) орально	Тип простагландина	Доза простагландина (мкг)	Путь введения	Время после введения мифепристона (час.)	Эффективность метода (%)	Литературные источники
1	2	3	4	5	6	7	8
< 63 дня	600	мизопростол	400	оральн.	48	92-98	13, 21, 27, 38, 41,42,47-50
< 49 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	92	44,45
50-56 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	83	44,45
57-63 дн:	600	мизопростол	400	оральн.	48	77,5	44,45
33-56 дн.	600	мизопростол	400	вагин.	48	93	60
49 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	98,7	46
49 дн.	600	мизопростол	400	вагин.	48	98,7	46
< 8 нед.	600	гемепрост	1 мг	вагин.	48	96	126
< 63 дн.	600	-мизопростол	800	вагин.	48	95	127
8 нед.	600	гемепрост	1 мг	вагин.	24	86	67
8 нед.	600	гемепрост	1 мг	вагин.	48	86	67
< 49 дн.	600	мизопростол	600	оральн.	48	97,5	39
< 49 дн.	200	мизопростол	600	оральн.	48	97,5	39
< 63 дн.	600	мизопростол	600	оральн.	48	93,6	39
< 63 дн.	200	мизопростол	600	оральн.	48	93,6	39
50-63 дн.	600	мизопростол	600	оральн.	48	89	39
50-63 дн.	200	мизопростол	600	оральн.	48	89	39
< 56 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	94	128
49 дн.	600	мизопростол	800	вагин.	48	98	52
2-й триместр	600	гемепрост	1 мг	вагин.	36-48	81,9	72
57-63 дн.	600	гемепрост	1 мг	вагин.	48	91,7	65
63-83 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	36-48	94,5	74
16 нед.	200	мизопростол	400x5	оральн.	7	81,4	83
16 нед.	200	мизопростол	200x5	вагин.	9	75,4	83
13-21 нед.	200	мизопростол	1200	вагин.	36-48	97	75
57-63 дн.	200	гемепрост	1 мг	вагин.	48	92,7	65
< 49 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	24	50	69
^ 49 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	91	69
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	36-48	93,5	55
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	90,2	70
28 дн.	200	метенепрост	5 мг	вагин.	48	84,6	64
28 дн.	200	мизопростол	600	оральн.	48	87,7	64
< 56 дн.	200	метенепрост	5 мг	вагин.	48	82	63
< 56 дн.	200	мизопростол	600	оральн.	48	88,6	63
< 56 дн.	200	мизопростол	5 мг	оральн.	48	91-93	129
< 35 дн.	600	мизопростол	400	оральн.	48	88,1	41
< 35 дн.	200	мизопростол	400	оральн.	48	89,3	41
< 8 нед.	200	мизопростол	800	вагин.	48	97	42
< 56 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	24	98	28
< 56 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	98	28
< 56 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	72	95	28
< 63 дн.	200	мизопростол	800	оральн.	24	95	57
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	24	99	57
< 56 дн.	200	гемепрост	1 мг	вагин.	48	96	130
< 56 дн.	50	гемепрост	0.5 мг	вагин.	48	82	130
57-63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	96	54

1	2	3	4	5	6	7	8
50-56 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	97	54
<49	200	мизопростол	800	вагин.	48	98	54
40 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	88-93	56
< 49 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	6-8	92	68
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	90,2	70
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	95,6	55
12-14 нед.	200	гемепрост	5 мг	вагин.	36	96-98	79
< 49 дн.	100	мизопростол	400	оральн.	48	85	59
< 49 дн.	100	мизопростол	800	вагин.	48	100	59
< 57 дн.	200	гемепрост	1 мг	вагин.	36-48	94	38
< 57 дн.	200	гемепрост	1 мг	вагин.	36-48	92,3	43
< 57 дн.	50	гемепрост	1 мг	вагин.	36-48	87,6	43
13-20 нед.	600	мизопростол	1600	вагин.	36-48	95	82
13-20 нед.	200	мизопростол	1600	вагин.	36-48	95	82
< 63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	48	98,7	66
< 63 дн.	200	гемепрост	0.5 мг	вагин.	48	96,2	66
< 49 дн.	200	мизопростол	800	оральн.	24	90	57
<49 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	24	97	57
50-56 дн.	200	мизопростол	800	оральн.	24	89	57
50-56 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	24	97	57
57-63 дн.	200	мизопростол	800	оральн.	24	88	57
57-63 дн.	200	мизопростол	800	вагин.	24	97	57

Эффективность и безопасность метода с использованием 200 мг мифепристона подтверждена в большинстве проведенных клинических испытаний [28,38-42,49,54-57]. Было показано, что эта схема эффективна при комбинации с вагинально вводимым мизопростолом в дозе 800 мкг [54, 58]. Полный аборт, по данным проспективного многоцентрового исследования с участием 1137 женщин, составил 98% при беременности <49 дней, 97% - при 50-56 днях и 96% - при сроке 57-63 дня [54].

Предварительное изучение эффекта снижения дозы мифепристона до 100 мг на действенность метода проведено в США на 80 женщинах с беременностью <49 дней, которые получали после введения мифепристона 400 мкг (1-я группа) или 800 мкг (2-я группа) мизопростолом вагинально. Оказалось, что полный аборт наблюдался у 100% женщин в 1-й группе и 85% во 2-й группе [59].

По мнению авторов, анализирующих результаты рандомизированного многоцентрового исследования ВОЗ с участием 1224 женщин, по сравнению эффективности 200 и 50 мг мифепристона, доза 50 мг оказалась недостаточно эффективной. Кроме того, процент женщин с продолжающейся беременностью был выше, чем у женщин, получавших 200 мг мифепристона [43].

Таким образом, анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что снижение дозы мифепристона до 100 мг или менее приводит к достоверному снижению эффективности, при этом не выявлено различий в побочных эффектах [43].

Тип простагландина, оптимальные дозы, способ и время введения

Основными целями исследований медикаментозного аборта с уменьшенными дозами мифепристона были

выявление наиболее подходящего типа простагландина, оптимальных доз, способа введения и временного интервала после приема мифепристона.

Для целей прерывания беременности в комбинации с мифепристоном использовались в основном два синтетических аналога простагландинов - мизопростол и гемепрост; гораздо реже - метенепрост. Два последних аналога используются исключительно вагинально. Мизопростол может быть введен и оральным, и вагинальным путем, для его хранения не требуется специальных условий, он дешевле гемепроста. Поэтому в комбинациях с мифепристоном в основном используется мизопростол. В прерывании беременности сроком до 49 дней он орально так же активен, как вагинальный гемепрост [35]. Как уже упоминалось, важным преимуществом перорального мизопростолом является его стабильность при комнатной температуре и большая его приемлемость по сравнению с другими аналогами простагландинов. Его оптимальная доза и путь введения все еще служат предметом изучения. В клиническом испытании, проведенном во Франции, не было выявлено различий в abortивном эффекте при оральном или вагинальном введении мизопростолом [46]. В другом рандомизированном исследовании показано, что схема с вагинальным введением 800 мкг мизопростолом после приема 600 мг мифепристона более эффективна и дает меньше осложнений [53, 58]. Клиническое исследование, проведенное по рекомендованной схеме в Дайи в 1998-1999 гг. с привлечением 100 женщин со сроком беременности 33-56 дней, также подтвердило abortивную эффективность вагинального введения 400 мкг мизопростолом после 600 мг мифепристона [60]. Полагают, что эффективность вагинального введения мизопростолом связана с его более про-

должительным нахождением в крови, поскольку он быстро метаболизируется при оральном приеме [61]. Но несмотря на преимущества вагинального мизопростола, оральное его введение в комбинации с мифепристоном остается наиболее используемой схемой в Европе и США.

Результаты двух многоцентровых исследований по прерыванию беременности сроком <63 дня продемонстрировали статистически достоверное снижение эффективности метода с оральным введением мизопростола и увеличение процента продолжающейся беременности от 1% при сроке 49 дней до 9% при сроке 57-63 дня [39, 41, 45], в то время как при вагинальном введении мизопростола она снижалась до 0,4% [53]. В обоих исследованиях полный аборт составил от 83% до 87% у женщин со сроком беременности 50-57 дней и только от 78% до 80% при беременности 57-63 дня. Эти данные подчеркивают необходимость возможно более точного определения срока беременности для выбора оптимальной схемы применения мифепристана и учета потенциального тератогенного риска неконтролируемого использования мизопростола и точного следования рекомендованной схеме [62]. Опубликованные результаты (1995 и 2001 гг.) двух единственных рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивается эффективность орального и вагинального введения мизопростола после приема мифепристана для прерывания беременности в первом триместре, свидетельствуют о преимуществах вагинального способа [57, 58]. Полный аборт при вагинальном введении 800 мкг мизопростола через 48 часов после приема 600 мг мифепристана составил 95% у женщин с беременностью <63 дня по сравнению с 87% при оральном приеме. Продолжающаяся беременность зарегистрирована у 9 (7%) из 130 женщин против только одного случая при вагинальном введении мизопростола [58]. В рандомизированном исследовании, проведенном в США в 1999-2000 гг. с участием 1168 женщин с беременностью <63 дня, сравнивалась эффективность двух оральных доз по 400 мкг мизопростола с вагинальной дозой 800 мкг через 1 день после приема 200 мг мифепристана [57]. Показано, что схема с вагинальным введением мизопростола приводит к 97% полного аборта по сравнению с 90% при оральном введении (беременность <49 дней). Эффективность вагинального способа не уменьшалась при увеличении срока беременности, тогда как при оральном введении той же дозы мизопростола она падала до 88% [57]. Авторы подчеркивают высокую эффективность схемы с 200 мг мифепристана и вагинального мизопростола, введенного спустя 1 день, при индукции раннего аборта и возможность ее использования вплоть до 63 дня беременности. По их мнению, эта схема может быть хорошей альтернативой рекомендованной схеме с двухдневным интервалом между приемами обоих препаратов.

Судя по опубликованным данным, из других аналогов простагландинов исследовались гемепрост и метенпрост. Как следует из результатов рандомизирован-

ных сравнительных клинических испытаний, проведенных в Индии с участием 101 женщины с беременностью до 56 дней, вагинальное введение 5 мг метенпроста через 48 часов после 200 мг мифепристана менее эффективно (82-84% полного аборта), чем введение орально 600 мкг мизопростола (88,6%) [63, 64]. Использование по стандартной схеме 1 мг гемепроста вагинально после приема 600 (или 200) мг мифепристана (беременность 57-63 дня) приводило к 92% полного аборта [65]. В другом сравнительном клиническом исследовании, с участием 999 женщин со сроком беременности <63 дня, сделан вывод о предпочтительности 800 мкг мизопростола по сравнению с 0,5 мг гемепроста [66].

Временной интервал между приемом мифепристана и простагландина также был предметом исследований в клинических испытаниях последних лет. Результаты многоцентрового рандомизированного проспективного исследования с участием 2255 женщин со сроком беременности <56 дней, проведенного в США в 1998-1999 гг., показали, что эффективность вагинального мизопростола через 1, 2 или 3 дня после приема 200 мг мифепристана практически одинакова [28]. Как видно из табл. 1, использование 1 мг гемепроста через 1 или 2 дня после приема 600 мг мифепристана, также не сказывается на эффективности схемы [67]. Более того, можно вводить мизопростол в один день с мифепристомом. Так, в опубликованных в 2000 г. данных клинических испытаний, 40 женщин с беременностью <49 дней получали 200 мг мифепристана и через 6-8 часов 800 мкг мизопростола вагинально. Полный аборт по этой схеме составил 92% [68]. Однако меньший интервал между приемом 600 мг мифепристана и вагинальным введением 400 мкг мизопростола оказался явно недостаточным по сравнению с рекомендованной схемой с интервалом 48 часов: полный аборт в первые 24 часа после введения простагландина зафиксирован только у 50% женщин по сравнению с 92% при 48-часовом интервале между приемами препаратов [23, 69].

Сроки беременности

Эффективность прерывания беременности с помощью мифепристана зависит и от срока беременности. Чем больше срок, тем сильнее должна быть сокращаемость матки. Хотя не найдено четкой зависимости уменьшения эффекта полного прерывания беременности с возрастанием ее срока [70], большинство исследователей констатируют, что эффективность полного аборта при беременностях <49 дней значительно выше, чем при больших сроках. С увеличением срока беременности выбор типа простагландина, его дозы и способа введения становится критичным. Хотя исследования показали, что подавляющее большинство женщин предпочитает оральный путь приема препаратов [71], клинические исследования [45, 72, 73] свидетельствуют, что при сроках беременности более 49 дней следует использовать мизопростол только вагинально. В работе [40] приведены следующие данные (2000 женщин с

беременностью <63 дня): полный аборт в 98% достигался при использовании 200 мг мифепристона с последующим введением через 36-48 часов 800 мкг мизопростола. Как отмечено в обзоре [29], при больших сроках беременности вагинальная доза 800 мкг предпочтительнее 400 мкг. Такая схема была успешна для индуцирования аборта при беременностях от 63 до 83 дней [74].

Мифепристон также изучен в комбинациях с простагландинами для прерывания беременности во втором триместре (напр. [16]), хотя разрешения на применение в клинической практике этот метод еще не получил. Введение мифепристона за 24-48 часов до индуцирования аборта простагландинами может стать предпочтительным методом подготовки шейки матки к аборту во втором триместре беременности. Оральное введение 150-600 мг мифепристона за 2 суток до индуцирования аборта метенепростом или гемепростом уменьшает продолжительность активной фазы аборта с 12-20 часов до 4,5-8,5 часа и вдвое сокращает необходимое число доз простагландина, т.е. аборт может стать однодневной процедурой, по крайней мере, при сроке беременности 16-18 недель. Дополнительным преимуществом этой схемы по сравнению с введением одного простагландина являются менее выраженные сопутствующие боли, меньшая частота желудочно-кишечных побочных эффектов и более низкая стоимость [1].

Из анализа имеющихся в литературе данных по применению мифепристона в сочетании с простагландинами для прерывания беременности во втором триместре следует, что за основной критерий эффективности в этом случае принимают временной интервал индукции аборта в течение первых 24 часов после приема препаратов. Показано, что предварительный прием мифепристона сокращает этот интервал и дает возможность использовать меньшие дозы простагландина и анальгетиков [75]. Одним из рекомендуемых методов является использование 600 мг мифепристона с последующим введением до 4 мг гемепроста [76-79]. Доза мифепристона может быть снижена втрое [80], и гемепрост заменен более дешевым и эффективным мизопростолом [71, 81]. В работе [75] проведен анализ эффективности индукции аборта по модифицированной схеме. 100 женщин с беременностью от 13 до 21 недели получали 200 мг мифепристона с последующим через 36-48 часов вагинальным введением 800 мкг мизопростола. Через 3 часа пациентки получали еще 4 оральные дозы мизопростола по 400 мкг с трехчасовым интервалом. Результаты оценивались по индукции аборта в течение 15 часов после введения первой дозы простагландина. Полный аборт был зафиксирован у 97% пациенток (89,8% при использовании только мизопростола [71]), причем средняя доза мизопростола составила 1200 мкг, а средний интервал после приема первой дозы простагландина для беременности 13-16 недель был 6,5 часа [75], а для беременности 17-21 неделя он увеличивался до 8,6 часа. При этом 9,4% женщин потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство под общей

анестезией. По другим, более ранним данным, успешный результат (95%) при беременности 13-20 недель достигнут при применении 200 (или 600) мг мифепристона и 1600 мкг мизопростола [82]. В проведенном в Гонконге клиническом испытании с участием 142 женщин с беременностью 14-20 недель показана сходная эффективность орального введения 5 доз по 400 мкг мизопростола (81,4%) с 5 дозами по 200 мкг при вагинальном введении (75,4%) после приема 200 мг мифепристона. Интервал индукции аборта был, соответственно, 20,8 часа и 17,8 часа. При этом не отмечено существенной разницы в частоте побочных явлений. Тем не менее особо подчеркнуто, что необходимы дополнительные специальные испытания по оценке побочных эффектов высоких доз вагинального мизопростола [83].

Побочные эффекты

Применение мифепристона для прерывания беременности, так же как и любого другого медицинского метода, не лишено недостатков. Побочные эффекты были предметом пристального внимания во всех без исключения клинических исследованиях по использованию различных схем применения мифепристона в комбинации с простагландином. Из литературы известно несколько типов классификации побочных эффектов при проведении медикаментозных абортов. Например, согласно одной из них, использованной в клинических испытаниях, проводимых Population Council в США, следует рассматривать три основные категории: побочные действия, обуславливаемые природой самих препаратов, жалобы пациентки, продолжающаяся беременность и неполный аборт [45]. По данным, приведенным в одной из публикаций 2000 г. [84], в клинических испытаниях по применению рекомендованной комбинации мифепристона с мизопростолом выявлено 2-10% побочных эффектов. Классифицировались две категории осложнений: простагландининдуцируемые, которые обычно представляют собой гастроинтестинальные (тошнота, рвота, диаррея) и терморегуляторные (лихорадка, озноб, жар) явления, и обусловленные применением мифепристона осложнения, представляющие собой более серьезные проблемы неполного аборта, продолжающуюся беременность, сильные кровотечения, инфекцию и болевые синдромы. Неполный аборт, требующий дополнительного хирургического вмешательства, при беременностях <49 дней составил до 5%. Кровотечения происходят практически у всех женщин, у 50-60% оно начинается до введения простагландина, у остальных - обычно в первые несколько часов после введения простагландина. Кровопотеря продолжается в среднем 8-12 дней; она увеличивается с возрастанием срока беременности и, по-видимому, не зависит от доз препаратов [26]. Случаи кровопотери, требующие переливания крови или хирургического вмешательства, составляют 0,2-1%. Инфекции, часто определяемые как эндометрит, составили менее 1%. Часто фиксировались боли, головные боли, головокружения (10-36% всех случаев). В табл. 2 представлены качественные и количественные характеристики побочных эффектов при ис-

Побочные эффекты при приеме мифепристона 600 мг с мизопростолом 400 мкг орально

Побочные эффекты (%)	Литературные источники				
	13	45	41	125	44
Вагинальное кровотечение:					
в общем	нр	100	нр	99,6	нр
после 30 дней	нр	9	нр	нр	нр
требующее хирург, вмешательства	0,9	2,8	нр	нр	нр
требующее госпитализации	нр	1,2	нр	нр	нр
требующее переливания крови	0,3	0,2	нр	0,8	<0,2
Абдоминальные боли	87	96	86	60	нр
Тошнота	38	61	66	31	67,3
Головная боль	нр	32	нр	нр	32,1
Рвота	20	26	28	15	33,9
Диарея	11	20	8	нр	22,9
Головокружение	нр	12	нр	нр	12,2
Неполный аборт	2,8	5	4,6	5	нр
Продолжающаяся беременность	1,5	1	1,9	нр	нр
Эндометрит	нр	0,9	нр	нр	нр

Примечание: нр - не регистрировалось

пользовании 600 мг мифепристона и 400 мкг мизопростола орально. В работе [53] проведен анализ побочных эффектов по результатам двух многоцентровых рандомизированных испытаний по применению 200 мг мифепристона с введением через 48 часов 800 мкг мизопростола вагинально для прерывания беременности <63 дней и аналогичной схемы, но с введением, простагландина через 1, 2 или 3 дня после приема мифепристона для прерывания беременности <56 дней. Всего в обоих испытаниях приняло участие 4393 женщины, из них дополнительное хирургическое вмешательство потребовалось 116 пациенткам, при этом 53% этих случаев заключалось в постоянных кровотечениях через несколько дней после приема препаратов, 15% - в продолжающейся беременности, 31% - по другим причинам. Сильные кровотечения были очень редки, продолжающаяся беременность составила 0,4%. Анализируя неудачи медикаментозного аборта, определенные как необходимость в хирургическом вмешательстве по любой причине по результатам 9 крупных клинических испытаний, авторы приводят цифры от 2 до 13%, из которых половину составляют неполный аборт и кровотечения [53]. Эти результаты не зависят от дозы, способа введения или типа простагландина и согласуются с собственными данными авторов. В других работах, оценивающих эффективность применения вагинального мизопростола или гемепроста после мифепристона, приводятся цифры <1% продолжающейся беременности [26, 38, 45]; для орального введения мизопростола этот процент выше, особенно при больших сроках беременности [41, 45].

Взаимодействия мифепристона с другими лекарственными препаратами

В обзорной работе по мифепристону [13] упомина-

ется всего несколько исследований, оцененных его взаимодействию с другими лекарствами. Основываясь на известных данных по метаболизму мифепристона [85], считается вероятным, что такие препараты, как кетоконазол, интраконазол и эритромицин могут замедлять метаболизм мифепристона, тем самым повышая его концентрацию в сыворотке крови. Напротив, лекарства, ускоряющие его метаболизм (например, рифампин, дексаметазон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин) снижают концентрацию мифепристона в сыворотке крови. Имеются также данные по взаимодействию мифепристона с напроксеном, метотрексатом и ацетаминофеном [85]. Показано, что прием контрацептивных таблеток (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 0,15 мг) спустя 1 день после медикаментозного аборта с помощью 200 мг мифепристона и 400 мкг вагинального мизопростола не влияет на абортивный эффект и не уменьшает кровотечений [86, 87]. В аналогичном исследовании по влиянию этой контрацептивной композиции, используемой сразу после аборта, вызванного приемом 200 мг мифепристона и 0,5 мг гемепроста, не было отмечено изменений продолжительности или количества кровотечений, хотя первый менструальный период наступал ранее, чем без применения контрацептива [88].

Сравнение медикаментозного аборта с применением мифепристона с другими медикаментозными методами прерывания беременности и хирургическим абортom

В 2001 г. опубликованы результаты одного из самых больших сравнительных исследований хирургического и медикаментозного абортов, в котором участвовало 932 женщины с беременностью <63 дня [70]. Медикаментозное прерывание беременности осуществлялось с помощью 200 мг мифепристона и 800 мкг вагинального мизопростола, введенных с интервалом 48 часов. По результатам исследования авторы приходят к заключению о меньшей эффективности медикаментозного аборта по сравнению с хирургическим: абортивный эффект в случае медикаментозного аборта в зависимости от срока беременности составил от 90 до 94% (при < 42 дней), а в случае хирургического аборта от 94,5 до 100%. При этом особо отмечается, что медикаментозное прерывание ранней беременности позволяет избежать рисков, связанных с хирургическим вмешательством и использованием анальгетиков. Тот же метод приводил, по данным [87,89], к меньшей (в 1,5 раза) длительности кровотечений по сравнению с хирургическим абортom.

Известный с 1993 г., но не внедренный в практику метод, использующий внутримышечное введение метотрексата и мизопростола для прерывания беременности <49 дней, имеет ряд существенных недостатков,

явными из которых является длительный период (шолнения и большой процент продолжающихся бешенностей [13]. Данные сравнительного анализа это Э метода с методом, использующим мифепристон, отутствуют. Можно лишь сослаться на упоминание о том, что применение метотрексата в комбинации с мизопростолом для прерывания беременности ранних сроков у 126 женщин в частной практике имело успех в 96% случаев, однако при выборе метода предпочтение отдается мифепристону из-за его более быстрого действия [22].

Приемлемость медикаментозного аборта с применением мифепристона

Нежелательная беременность является серьезной эмоциональной проблемой для женщины. Те из них, кто решит, что им необходим аборт, примут любой безопасный и эффективный метод его выполнения. Медикаментозное прерывание беременности в первом триместре с помощью мифепристона является безопасной и эффективной альтернативой хирургическому аборту. Не менее важно исследовать факторы, влияющие на выбор женщин и их последующую реакцию на выбранный метод. Необходимо принимать во внимание и отношение к методу выполняющих его медицинских работников, а также доступность и конфиденциальность метода.

Проблемы приемлемости и осуществимости аборта с помощью мифепристона были предметом специальных исследований [22, 23, 44, 90, 91]. Так, в исследовании 1998 г. в США [44] на основе большого многоцентрового клинического исследования (точку зрения пациенток определяли путем опросов до и после проведения аборта) были получены следующие результаты: 37,4% респондентов назвали этот метод приемлемым, так как он позволяет им избежать операции и/или инфекции; 19,4% считают этот метод естественным, подобно выкидышу или менструации; 17,3% - по причине бесплатности и высокой квалификации персонала; 12,0% - из-за безопасности и низкого уровня любых осложнений; 10% одобряют право на аборт и использование для этого мифепристона; 10,1% этот метод представляется более легким, простым и быстрым. Всего 94-96% опрошенных женщин нашли этот метод приемлемым, 91% выбрали бы его снова и 85% рекомендовали бы его родственникам и знакомым [42, 44]. В другом исследовании [90] пациентки, принимавшие участие в клинических испытаниях в 1994-95 гг., оценили этот метод как лучший моральный выбор, позволяющий избежать хирургического вмешательства и анестезии. Изучен вклад социодемографических, социоэкономических и социогеографических характеристик в оценку приемлемости метода [42, 91] и сделаны выводы о его приемлемости для большинства американских женщин, хотя причины предпочтительности различны. Дополнительные исследования, проведенные в Китае, Кубе, Индии и Вьетнаме, говорили о приемлемости метода в развивающихся странах [91].

Таким образом, результаты исследований говорят о

том, что, имея выбор между хирургической и медикаментозной процедурой прерывания беременности с помощью мифепристона, подавляющее большинство женщин выбрало бы последний метод.

Индукция родов

Одними из наиболее общих показаний стимуляции родов являются беременность, длящаяся более срока, определенного для родов (у 3-12% женщин не происходит родов более чем через 2 недели после установленного срока [92]), и случаи внутриутробной гибели плода. Местное введение простагландинов индуцирует расширение шейки матки и стимулирует роды, но простагландины вызывают побочные явления, такие как *tachysystole* и гипертонию.

В течение последних лет мифепристон использовался в клинических испытаниях для расширения шейки матки перед индукцией родов, и рандомизированные исследования показали его эффективность и толерантность (см., например, [93]). Однако роль мифепристона в индукции родов при поздних сроках беременности и возможные осложнения, связанные с его применением, по мнению специалистов, еще недостаточно изучены. В обзоре [94] на основе данных семи испытаний с участием 594 женщин при сравнении мифепристона с плацебо сделаны выводы о его способности расширять шейку матки и стимулировать роды, отмечено меньшее число случаев кесарева сечения при его применении. Клинические испытания, проведенные в США в 1997-99 гг., показали, что введение 200 мг мифепристона за 24 часа до индукции родов мизопростолом или окситоцином женщинам с беременностью > 41 недели позволяет уменьшить дозы простагландина по сравнению с плацебо. В течение 48 часов роды произошли у 87,6% женщин, принимавших мифепристон, по сравнению с 62,7% женщин, принимавших плацебо [92]. Сравнительное клиническое исследование по выявлению и оценке побочных действий (увеличение случаев маточной гипертонии и рисков отклонений ЧСС плода) 600 мг мифепристона, использование 600 мг мифепристона в сочетании с простагландином или одного простагландина показало, что мифепристон увеличивает число упомянутых побочных явлений. По заключению авторов этой работы, полученных ими и ранее опубликованных результатов явно недостаточно для оценки и рекомендации применения мифепристона для индукции родов.

Возможные применения мифепристона для других целей

Мифепристон обладает целым рядом эффектов на менструальный цикл, поэтому возможно его использование в контрацептивных целях. Наиболее изученным можно считать его применение для экстренной контрацепции.

Экстренная (или посткоитальная) контрацепция относится к методам предохранения от беременности, используемым после незащищенного полового акта. Этот метод считается приемлемым при возможности его применения в пределах нескольких дней после не-

защищенного полового акта.

Несмотря на важную роль в предотвращении беременности, экстренная контрацепция малоизвестна и не применяется широко. Так, например, было рассчитано, что широкое применение экстренной контрацепции в США могло бы предотвратить свыше 1 млн аборт и 2 млн нежелательных беременностей. Но в США только 1% женщин хотя бы раз использовал экстренную контрацепцию [95]. На сегодняшний день наиболее распространенным методом экстренной контрацепции является так называемая схема Yuzpe, примененная впервые более 25 лет тому назад. Она заключается в приеме противозачаточных таблеток с дозой этинилэстрадиола 100 мкг в сочетании с 500 мкг левоноргестрела или 1 мг dl-норгестрела 2 раза с интервалом 12 часов, с приемом первой дозы не позднее чем через 72 часа после незащищенного полового акта. Другим методом, изучаемым ВОЗ и Международным консорциумом по экстренной контрацепции последние 10 лет, является прием двух доз по 75 мкг левоноргестрела.

Поскольку мифепристон является сильным антипрогестинном и в малых дозах его антиглюкокортикоидной активностью можно пренебречь, логично его использование в качестве средства предохранения от беременности. У женщин с нормальным менструальным циклом эффект мифепристона зависит от времени введения относительно цикла и от дозы. В фолликулярной фазе мифепристон ингибирует овуляцию и существенно задерживает менструацию [96, 97]. Другой мишенью для мифепристона является эндометрий. Исследования показали, что введение мифепристона во время ранней лютеиновой фазы цикла приводит к нарушению развития нормального секреторного эндометрия, ультраструктурным изменениям в децидуальных капиллярах и некрозу децидуальной ткани. Если мифепристон применять во время средней или поздней лютеиновой фазы, он, возможно, предотвращает имплантацию [98-100]. Механизм посткоитального действия мифепристона, результаты исследований и перспективы его использования как средства экстренной контрацепции подробно обсуждены в обзорах, появившихся в 1999-2001 гг. [100-103].

Предположение о том, что мифепристон может применяться в качестве средства экстренной контрацепции, подтверждено исследованиями, проведенными в течение последних 10 лет. Так, была показана высокая эффективность 600 мг мифепристона, использованного на 27-й день цикла [104, 105]. Целью исследования, проведенного в Великобритании [106], явилось сравнение эффективности и приемлемости трех методов экстренной контрацепции. Было проведено рандомизированное разделение на группы и сравнение результатов применения метода Yuzpe, приема двух доз по 600 мг даназола (синтетический андрогенотропный препарат, подавляющий продукцию ЛГ и ФСГ гипофизом, в результате чего происходит торможение овуляции) и однократного приема 600 мг мифепристона через 72 часа после полового акта. В испытании приняли участие 616 женщин. Частота наступления бе-

реженности для метода Yuzpe, приема даназола и мифепристона составила 2,62%, 4,66% и 0% соответственно. Побочные эффекты в большей степени проявились и были более сильными при использовании метода Yuzpe, чем при приеме мифепристона, однако наблюдались задержки менструации более чем на 7 дней у 49 женщин, принимавших мифепристон по сравнению с тремя женщинами, использовавшими метод Yuzpe. В другом исследовании [97] с участием 800 женщин сравнивался эффект той же дозы 600 мг мифепристона с таковым по методу Yuzpe; также была показана 100%-ная контрацептивная активность мифепристона с меньшими побочными действиями. Однако задержка очередной менструации отмечалась чаще при использовании мифепристона (42% против 13%).

Исследования влияния мифепристона на функции яичников и эндометрия давали возможность предположить использование более низких доз для целей контрацепции. Программой по изучению постовульгационного метода регулирования рождаемости было поддержано многоцентровое рандомизированное исследование по сравнению эффективности и побочных действий однократных доз 600, 50 и 10 мг мифепристона по прошествии 120 часов после незащищенного полового акта. Результаты этого изучения опубликованы в 1999 г. [73]. Одиннадцать центров планирования семьи из 6 стран (Австрия, Китай, Финляндия, Грузия, Великобритания и США) приняли участие в исследовании, в которое было вовлечено 1717 женщин с регулярным менструальным циклом. Они составили 3 рандомизированные группы в зависимости от дозы препарата, и их просили воздерживаться от дальнейших половых актов до следующей менструации. Различий в частоте наступления беременностей в трех группах не выявлено (1,31, 1,10 и 1,20%). При сравнении числа беременностей, наблюдавшихся в группах женщин, принимавших мифепристон в разных дозах, и числа беременностей, которые могли бы ожидаться без использования экстренной контрацепции, оказалось, что предотвращается 85% ожидаемых беременностей. Заметных побочных эффектов не отмечено, за исключением задержки начала следующей менструации. Частота нарушений менструального цикла была выше при большей дозе мифепристона. Авторы заключают, что снижение дозы препарата в 60 раз (от 600 до 10 мг) не приводит к значимому снижению контрацептивного эффекта при типичном использовании [73]. Важным выводом из этого клинического исследования является отсутствие снижения эффективности мифепристона от времени (он действует в течение 5 дней после полового акта), в то время как другие методы требуют значительно более раннего их использования. 85%-ная эффективность применения мифепристона от 72 до 120 часов после незащищенного полового акта была недавно подтверждена в клиническом исследовании, проведенном в Великобритании с участием 231 женщины, принимавших мифепристон в дозе 200 мг [107].

Результаты этих исследований привели к нескольким практическим выводам относительно преимуществ малых доз: 1) малая доза мифепристона была бы зна-

чительно дешевле, чем доза 600 или 200 мг; 2) после применения малых доз мифепристона у женщин отмечена меньшая задержка сроков наступления следующей менструации. Задержка такого рода добавляет тревогу в отношении нежелательной беременности. Так как мифепристон блокирует или задерживает овуляцию, то при приеме в преовуляционный период цикла он отодвигает овуляцию от предполагаемого срока, и женщины, у которых в дальнейшем есть незащищенные половые акты, имеют риск забеременеть. Отсроченная овуляция, возможно, встречается наиболее часто в группах, получавших 600 мг мифепристона, т.к. задержка наступления срока следующей менструации наиболее часто отмечалась именно в этой группе [73].

Отсюда дальнейшие испытания ставили своей целью сравнение использования минимальных доз мифепристона и левоноргестрела (который имеет преимущества по сравнению с методом Yuzpe [95]), а также выбор оптимальной дозы мифепристона путем сравнения эффективности нескольких малых доз. За исключением одного исследования ВОЗ, все остальные клинические испытания по сравнению доз препарата проведены в Китае. В 5 исследованиях сравнивали средние дозы (25-50 мг) с низкими дозами (<10 мг). Зависимости эффекта от дозы не выявлено, но побочные эффекты, по-видимому, зависят от дозы. Задержка менструации более 7 дней более часто наблюдалась для высоких и средних доз по сравнению с низкой дозой [95]. Так, по данным многоцентрового исследования в Китае с участием 659 женщин, имевших незащищенный половой акт не более 120 час назад до посещения клиники, 50, 25 и 10 мг мифепристона привели к 93,4, 93,3 и 93,8%-ной эффективности применения мифепристона; побочные эффекты были минимальны, среднее количество дней задержки менструации было значительно больше в группе женщин, принимавших 50 мг по сравнению с 10 мг. Сделаны предварительные выводы о том, что доза 10 мг предпочтительнее, так как реже вызывает нарушения менструального цикла, но оптимальная доза мифепристона для экстренной контрацепции может быть выбрана по результатам предпринятого Научным центром планирования семьи в Китае рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению эффективности и побочных эффектов 10 и 25 мг мифепристона китайского производства. Окончательное решение в пользу метода экстренной контрацепции с помощью мифепристона остается за результатами проводимого ВОЗ рандомизированного клинического испытания 10 мг мифепристона в сравнении с двумя схемами использования левоноргестрела (две дозы по 0,75 мг и однократной дозы 1,5 мг) [95]. Результаты этих исследований, по-видимому, еще не опубликованы. Можно лишь упомянуть китайскую работу [108] по сравнению эффективности 10 мг мифепристона с двумя дозами по 0,75 мг левоноргестрела. Эффективность мифепристона была выше и составила 79,8% по сравнению с 59,2% для левоноргестрела; частота побочных эффектов в обоих случаях была менее 10%.

Таким образом, на основании анализа литературы

можно заключить, что: 1) мифепристон эффективен и толерантен для применения в экстренной контрацепции, 2) частота задержек следующей после приема препарата менструации возрастает с увеличением дозы, 3) по результатам одного исследования в Китае, левоноргестрел уступает мифепристону (китайского производства) по эффективности.

Последующие клинические испытания позволят получить более достоверные данные об эффективности и приемлемости малой или средней дозы мифепристона, а также сделать выбор между несколькими изучаемыми методами экстренной контрацепции.

Благодаря своим антипролиферативным и антиэстрогенным эффектам на эндометрий и другие органы эндокринной системы, мифепристон исследуется также как терапевтический агент при лечении ряда заболеваний.

В США одобрены клинические испытания мифепристона на женщинах с прогрессирующим раком молочной железы, плохо поддающимся гормональному лечению. Аналогичные клинические испытания уже проводятся во Франции и Канаде. Мифепристон, кроме того, имеет потенциал как противовирусный агент и препарат для лечения фибром; при лечении эндометриоза (пилотное исследование на 18 женщинах), менингиом, остеопороза, повышенного давления, аменореи, глаукомы и рака толстой кишки.

Основным побочным эффектом мифепристона является отсрочка менструации до двух недель. Кроме того, имеются данные, что хроническое введение высоких доз мифепристона в некоторых редких случаях может приводить к состоянию, близкому к гиперплазии эндометрия [6].

Согласно обзору, к концу 1996 г. имелись лишь предварительные указания об использовании этого препарата при лечении опухолей [109].

Имеющиеся клинические данные по испытаниям мифепристона в качестве терапевтического препарата можно условно разделить на две группы по характеру опухолей. Обе они включают заболевания, развитие которых в репродуктивный период так или иначе зависит от баланса половых стероидов. В первую группу попадают данные по лечению доброкачественных опухолей, таких гинекологических заболеваний, как фибромы, лейомиомы матки и эндометриоз. Вторую группу составляют данные по испытаниям мифепристона при лечении рака молочной железы, яичников, рака предстательной железы и менингиомы (опухоли мозговых оболочек).

Описаны результаты клинических испытаний мифепристона при лечении фибром и лейомиом матки, проведенных в Китае (1996 и 1998 гг.). При использовании 10 или 20 мг мифепристона в день в течение 12 недель наблюдалось уменьшение размера миомы на 41-44% [110, 111]. По другим данным, доза 12,5 мг в день в течение 3-х месяцев приводила к 90%-ному уменьшению размера опухоли [112].

Согласно данным американских исследователей, использование 25 мг или 50 мг в день мифепристона в течение 3-х месяцев приводило к уменьшению разме-

ра лейомиомы от 25 до 49% [113-115]. По результатам клинических испытаний высказаны рекомендации применения мифепристона как дополнительного (полезного) препарата при лечении лейомиом, устойчивых к химиотерапии, эндокринной терапии или облучению [114]. Австралийские исследователи рекомендуют использовать мифепристон (50 мг/день в течение 3-х месяцев) для лечения симптоматических фибром матки [116]. Имеется несколько обзорных работ по этому вопросу, где специально подчеркивается, что медицинская политика препятствовала изучению мифепристона в лечении фибром матки, и отмечается преимущество этого препарата в сравнении с используемыми агонистами гонадотропин-релизинг-гормона [115-117].

Результаты предварительных клинических испытаний мифепристона в лечении эндометриоза (1998 г., США) свидетельствовали о том, что доза мифепристона 50 или 100 мг в день, приводила к симптоматическим улучшениям, но без существенных изменений степени заболевания (без стабилизации эндометрия) [И 8]. По другим данным, при приеме этих же доз мифепристона наблюдалось уменьшение болей, спазмов матки и 55%-ная регрессия повреждений [114]. Высказаны рекомендации по использованию мифепристона для снятия трудноизлечимых болей при эндометриозе [113].

Имеются данные второй фазы клинических испытаний, проведенных Национальным институтом рака Канады (1996 г.), по влиянию мифепристона (200 мг/день в течение 4-х недель) на прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы у 28 пациенток, не имевших предварительной терапии [119]. Результаты показали, что мифепристон имел минимальный эффект у этой группы пациенток. Таким образом, он не может быть рекомендован как единственный препарат в лечении рака груди [119]. По другим данным, мифепристон эффективен в лечении прогрессирующего рака молочной железы [115].

Данные клинических испытаний 200 или 400 мг мифепристона в день на пациентках с неоперабельным и метастазирующим раком молочной железы позволили рекомендовать мифепристон к применению после курса химиотерапии и/или облучения и только в комбинации с другим противоопухолевым препаратом (антиэстроген или ингибитор ароматазы)[114].

Имеется только одна публикация по результатам второй фазы клинических испытаний мифепристона (2000 г., США) у пациенток с раком яичников, устойчивым к действию паклитаксела и цисплатина (или их комбинации). На дозу 200 мг мифепристона в день орально в течение 1-4-х месяцев была реакция у 26,5% пациенток (9% давали полную реакцию, и 17,5% - частичную). Рекомендовано дальнейшее изучение мифепристона, показавшего, кроме того, хорошую толерантность, при условии более широкой его доступности в США [120].

Мифепристон рекомендован, по результатам клинических испытаний, как дополнительный терапевтический агент в случае неоперабельной менингиомы: использование 200 или 400 мг мифепристона в день приводило к

объективным улучшениям у 25% пациентов [114].

Данных по изучению в клинике мифепристона для лечения рака предстательной железы нет, но показана его эффективность *in vitro* и на модели голых мышей как для андроген-чувствительных, так и для андроген-нечувствительных вариантов рака предстательной железы человека [121, 122].

В работе [114] мифепристон рекомендован для лечения нежелательных осложнений избыточной продукции кортизола (синдром Кушинга), но при этом не следует ожидать эффекта (или он будет минимален) на повреждения надпочечников или гипофиза. Опубликованы данные об успешном лечении пациента с синдромом Кушинга высокими дозами мифепристона (до 25 мг/кг в день) в течение 18 месяцев [123].

Таким образом, на основании представленных данных можно заключить, что мифепристон может применяться, скорее всего, для лечения опухолей, устойчивых к другой гормональной терапии, для лечения гинекологических заболеваний, опухолей - фибром и миом матки, эндометриоза. Мифепристон может быть эффективен в комбинации с другими препаратами. Вместе с тем необходимо принимать во внимание и возможные негативные явления, связанные с долговременным использованием высоких доз мифепристона [124].

Литература

1. Терапевтические методы прерывания беременности. Доклад научной группы ВОЗ. - Женева, 1999.
2. Кулаков В.И. Планирование семьи в России: идеология и стратегия // Планирование семьи. - 1997. - №1. -С. 12-13.
3. Slayden O.D., Brenner RM RU486 action after estrogen priming in the endometrium and oviducts of rhesus monkeys //J. Clin. Endocrinol. Metab. -1994. - №78. - P. 440-448.
4. Janne O., Kontula K., Vihko R. Progesterin receptors in human tissues: concentrations and binding kinetics. // J. Steroid Biochem. - 1976. - №7. - P. 1061-1068.
5. Beato M., Klug J. Steroid hormone receptors: an update. // Hum. Reprod. Update. - 2000. - №6. - P. 225-236.
6. Spitz I.M., Robbins // A. Hum. Reprod. Update. - 1998. - №4. - P. 584-593.
7. McDonnel D.P. Unraveling the human progesterone receptor signal transduction pathways (insight into antiprogestin action // Trends Endocrinol. Metab. - 1995. - №6. -P.I 33-138.
8. Pinter J.H., Deep C, Park-Sarge O.-K. Progesterone receptors: expression and regulation in the mammalian ovary // Clin. Obstet. Gynecol. - 1996. - № 39. - P. 424-435.
9. Papp C, Schatz P., Krikun G., Hausknecht V., Lockwood C.J. Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU486) on the endometrium. // Early pregnancy. - 2000. - №4. - P. 230-239.
10. Robbins A., Spitz I.M. Mifepristone: clinical

- pharmacology // Clin. Obstet • Gynecol. - 1996. - №39. - P. 436-450.
11. Baird D.T. Mode of action of medical methods of abortion // J. Am. Med. Womens Assoc. - 2000. - V. 55. - №3. - P. 121-126.
 12. Raderstad A., Bygdeman M. Cervical ripening with mifepristone (RU486) after pretreatment with naproxen // Contraception. - 1992. - V. 45. - P. 221-227.
 13. DeHart R.M., Morehead M.S. Mifepristone // Ann. Pharmacother. - 2001. - V. 35. - P. 707-719.
 14. Spitz I.M., Croxatto H.B., Robbins A. Antiprogestin: mechanism of action and contraceptive potential // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1996. - V. 36. - P. 47-81.
 15. McDonnell D.P., Goldman M.E. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A-form mediated mechanism // J. Biol. Chem. - 1994. - V. 269. - P. 11945-11949.
 16. 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.
 17. Bygdeman M., Swahn M.L. Progesterone receptor blockade effect on uterine contractility and early pregnancy // Contraception. - 1985. - №32. - P. 45-51.
 18. 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.
 19. Heikinheimo O., Tevelin M., Shoupe D., Croxatto H., Lahteenmaki P. Quantitation of RU486 in human plasma by HPLC and RIA after column chromatography // Contraception. - 1986. - V. 34. - P. 613-624.
 20. Heikinheimo O. Antiprogestosterone steroid RU486. Pharmacokinetics and receptor binding in humans. Acta Obstet // Gynecol. Scand. - 1990. - V. 69. - P. 357-358.
 21. Creinin M.D. Medical abortion regimens: Historical context and overview // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000. - V. 183. - P. 3-9.
 22. Joffe C. Medical abortion in social context // Am. J. Obstet Gynecol. - 2000. - V. 183. - P. 10-15.
 23. 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.
 24. Philibert D., Deraedt R., Teutsch G. RU486 - a potent antigluocorticoid in vivo: 8th Intern. Congr. Pharmacology. - Tokyo, 1981.
 25. Spitz I.M., Bardin C.W. Mifepristone (RU486) - a modulator of progestin and antigluocorticoid action // N. Engl. J. Med. - 1993. - V. 329. - P. 404-412.
 26. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L. et al. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU486) followed by a prostaglandin analogue // Acta Obstet. Gynecol. Scand - 1992. - V. 71. - P. 278-283.
 27. Grimes D.A. Medical abortion in early pregnancy: a review of the evidence // Obstet. Gynecol. - 1997. - V. 89. - P. 790-796.
 28. 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.
 29. Herten H. Research on regimens for early medical abortion // J. Am. Med. Womens Assoc. - 2000. - V. 55 - P. 133-136, 150.
 30. Ashok P.W., Kidd A., Flett G.M., Fitzmaurice A, Graham W., Templeton A. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation // Hum. Reprod. - 2002. - V. 17. - P. 92-98.
 31. Sitruk-Ware R., Davey A., Sakiz E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy // Lancet - 1998. - V. 352. - P. 323.
 32. Kovacs L., Resch B.A. et al. Termination of pregnancy by RU486 - an antiprogestational compound // Contraception. - 1984. - V. 29 - P. 399-410.
 33. Winikoff B., Sivin I., Coyaji K.J., Caberaz E. et al. The acceptability of medical abortion in China, Cuba and India // Int. Fam. Plan. Perspect. - 1997. - V. 23. - P. 73-78.
 34. Bygdeman M., Swahn M.L. Progesterone receptor blockade - effect on uterine contractility and early pregnancy // Contraception. - 1985. - V. 32. - P. 45-51.
 35. 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.
 36. Van Look P.P., Herten H. Clinical uses of antiprogestogens // Hum.Reprod. Update. - 1995. - №1. - P. 19-34.
 37. 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.
 38. WHO, Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone // Br. Med. J. - 1993. - V. 307. - P. 532-537.
 39. McKinley C, Thong K.J., Baird D.T. The effect of dose of mifepristone and gestation in the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol // Hum. Reprod. - 1993 - №8. - P. 1502-1505.
 40. Ashok P.W., Penney G.C, Flett G.M., Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases // Hum.Reprod. - 1998. - V. 13. - P. 2962-2965.
 41. Anonim // Br. J. Obstet. Gynecol. - 2000. - V. 107. - P. 524-530.
 42. Schaff E.A., Eisinger S.H, Stadalius L.S, Franks P, Gore B.Z., Poppema S. Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion // Contraception. - 1999. - V. 59. - P. 1-6.

43. Br. J. Obstet Gynaecol. - 2001. - V. 108. - P. 738-742.
44. 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.
45. Spitz I.M., Bardin C.W., Benton I., Robbins A.. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States // N. Engl. J. Med. - 1998. - V. 338. - P. 1241-1247.
46. Aubeny E., Chatellier G. A randomized comparison of mifepristone and self-administered oral or vaginal misoprostol for early abortion // Eur. J. Contracept. Reprod. Health care. - 2000. - №5. - P. 171-176.
47. Silvestre L, Dubois C, Renault M, et al. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU486) and a prostaglandin analog: a large scale French experience // N.Engl J. Med. - 1990. - V. 322. - P. 645-648.
48. Aubeny E. Trends since 1989, in France, of induced abortions by mifepristone (RU486) combined with a prostaglandin analogue // Contracept. Fertil. Sex. - 1997. - V. 25. - P. 777-781.
49. Newhall E.P., Winikoff B.. Abortion with mifepristone and misoprostol: regimens, efficacy, acceptability and future directions // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000. V. 183. - P. 44-53.
50. Schaff E.A., Fielding S.L. A comparison of the Abortion Rights Mobilization and Population Council trials // J. Am. Med. Womens Assoc. - 2000. - V. 55. - P. 137-140.
51. 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.
52. Schaff EA., Eisinger S.H., Stadalius L.S., Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion // J. Fam. Pract. - 1997. - V. 44. - P. 353-360.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Schaff E.A., Fielding S.L., Eisinger S.H., Stadalius L.S.. Mifepristone and misoprostol for early abortion when no gestational sac is present // Contraception. - 2001. - V. 63. - P. 251-254.
57. Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion // Contraception. - 2001. - V. 64. - P. 81-85.
58. Refaey H, Rajasclar D., Abdalla M., Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU486) and oral or vaginal misoprostol // N. Engl. J. Med. - 1995. - V. 332. - P. 983-987.
59. Creinin M.D., Schwartz J.L, Pymar H.C., Fink W. Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial // Br. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - V. 108. - P. 469-473.
60. Knudsen U.B. First trimester abortion with mifepristone and vaginal misoprostol // Contraception. - 2001. - V. 63. - P. 247-250.
61. Ziemann M., Fong S.K., Benowitz N.L., Bankster D., Darney P.D. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration // Obstet. Gynecol. - 1997. - V. 90. - P. 88-92.
62. Gonzales C.H., Marques-Diaz M.J., Kirn C.A. et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester pregnancy // Lancet. - 1998. - V. 351. - P. 1624-1627.
63. Takkar D., Agarwal N., Sendal R., Buckssee K. Early abortion by mifepristone (RU 486) followed by vaginal gel (meteneprost) versus oral (misoprostol) prostaglandin // Adv. Contracept. - 1999. - V. 15. - P. 163-173.
64. Anonim // Contraception. - 2000. - V. 62. - P. 125-130.
65. Anonim // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2001. - V. 80. - P. 447-451.
66. Bartley J., Brown A, Elton R., Baird D.T. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation // Hum. Reprod. - 2001. - V. 16. ... - P. 2098-2102.
67. Sandstrom O., Brooks L., Schantz A., Grinstead J. et al // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1999. - V. 78. - P. 806-809.
68. Pymar H.G, Creinin M.D., Schwartz J.L. Mifepristone followed on the same day by vaginal misoprostol for early abortion // Contraception. - 2001. - V. 64. - P. 87-92.
69. Creinin M.D., Schwartz J.L, Pymar H.C., Fink W. / /Br. J. Obstet. Gynaecol. - 2001. - V. 108. - P. 469-473.
70. Child T.J., Thomas J., Rees M., Mackenzie I.Z. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation // Hum.Reprod. - 2001. - №16. - P. 67-71.
71. Ho P.C, Ngai S.W, Liu K.I., Wong G., Lee S. Vaginal misoprostol compared to oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy //

- Obstet. Gynecol. - 1997. - V. 90. - P. 735-738. 72.
 Anonim // Contraception. - 1997. - V. 56. - P. 361-366.
73. Anonim // Lancet - 1999. - V. 353. - P. 697-702.
74. Gouk E.V., Lincoln K., Khair A., Haslock J, Knight J., Cruickshank D.J. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1999. - V. 106. - P. 535-539.
75. Ashok P.W., Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1999. - V. 106. - P. 706-710.
76. Ho P.C., Chan Y.F., Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomized comparative trial // Contraception. - 1996. - V. 53. - P. 281-283.
77. Thong K.J., Lynch P., Baird D.T. A randomized study of two doses of gemprprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy // Contraception. - 1996. - V. 54. - P. 97-100.
78. Gemzell-Danielsson K., Ostlund E. Termination of second trimester pregnancy with mifepristone and gemeprost. The clinical experience of 197 consecutive cases // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2000. - V. 79. - P. 702-706.
79. Tang O.S, Thong K.J., Baird D.T. Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprost: a review of 956 cases // Contraception. - 2001. - V. 64. - P. 29-32.
80. Thong K.J., Baird D.T. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1993. - V. 100. - P. 758-761.
81. El-Refaey H., Templeton A. Induction of abortion in the 2nd trimester by a combination of misoprostol and mifepristone - a randomized comparison between two misoprostol regimens // Hum. Reprod. - 1995. - V. 10. - P. 475-478.
82. Webster D, Penney G.C., Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1996 - V. 103. - P. 706-709.
83. Ngai S.W., Tang O.S., Ho P.C. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy // Hum. Reprod. - 2000. - V. 15. - P. 2205-2208.
84. Kruse B., Poppema S., Creinin M.D., Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion // Am. J. Obstet Gynecol. - 2000. - V. 183. - P. 65-75.
85. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone // Clin. Pharmacokinet - 1997. - V. 33. - P. 7-17.
86. Tang O.S., Gao P.P., Cheng L, Lee S.W., Ho P.C. A randomized double-blind placebo-controlled study to assess the effect of oral contraceptive pills on the outcome of medical abortion with mifepristone and misoprostol // Hum. Reprod. - 1999 - V. 14. - P. 722-725.
87. Davis A., Westhoff C, De Nonno I. Bleeding patterns after early abortion with mifepristone and misoprostol or manual vacuum aspiration // J. Am. Med. Womens Assoc. - 2000. - V. 55. - P. 141-144.
88. Martin C.W., Brown A.H., Baird D.T. A pilot study of the effect of methotrexate or combined oral contraceptive on bleeding patterns after induction of abortion with mifepristone and a prostaglandin pessary // Contraception. - 1998. -V. 58. - P. 99-103.
89. Harper C., Winikoff B, Ellertson C., Coyaji K. Blood loss with mifepristone-misoprostol abortion: measures from a trial in China, Cuba and India / / Int. J. Gynecol. Obstet. - 1998. - V. 63. - P. 39-49.
90. Simonds W, Ellertson C, Springer K., Winikoff B. Abortion, revised: participants in the U.S. clinical trials evaluate mifepristone // Soc. Sci. Med. - 1998. - V. 46. - P. 1313-1323.
91. Klark Sh., Ellertson C., Winikoff B. Is medical abortion acceptable to all american women: the impact of sociodemographic characteristics on the acceptability of mifepristone-misoprostol abortion // J. Am. Med. Womens Assoc. - 2000. - V. 55. - P. 177-182.
92. Wing D.A., Fassett M.J., Mishell D.R. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. - 2000. - V. 96. - P. 543-548.
93. Giacalone P.L., Daures J.P, Faure J.M., Boulot P., Hedon B., Laffargue F. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod, Biol. - 2001. - V. 97. - P. 30-34.
94. Nelson J.P. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2000 - №4. - CD002865.
95. Cochrane Database Syst. Rev. - 2000. - №2. - CD001324.
96. Liu J.H., Garzo V.G, Morris S., Stuenkel C.A, Ullman A., Yen S.S.C. Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of antiprogesterone RU486 // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1987. - V. 65. - P. 1135-1340.
97. Glasier A., Thong K.J., Dewar M., Mackie M., Baird D.T. Mifepristone (RU486) compared with high-dose estrogen, and progesterone for emergency postcoital contraception // N. Engl. J. Med. - 1992. - V. 327. - P. 1041-1044.
98. Gemzell-Danielsson K., Swahn M.L., Bygdeman M. The effect of various doses of mifwpristone on endometrial leukaemia inhibitory factor expression in the midluteal phase - an immunohistochemical study // Hum. Reprod. - 1997. - V. 12. - P. 1293-1297.
99. Gemzell-Danielsson K., Swahn M.L., Westlund P. et

- al. Effect of low daily doses of mifepristone on ovarian function and endometrium development // *Hum. Reprod.* - 1997. - V. 12. - P. 124-131.
100. Croxatto H.B., Devoto L, Durand M., Ezcurra E., Larrea P., Nagle C. et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of literature // *Contraception.* - 2001. - V. 63. - P. 111-121.
101. Bygdeman M., Danielsson K.G., Marions L., Swahn M.L. Contraceptive use of antiprogestin / *Eur. J. Contracept. Health Care.* - 1999. - №4. - P. 103-107.
102. Glasier A. Emergency contraception // *Br. Med. Bull.* - 2000. - V. 56. - P. 729-738.
103. Ho P.C. Mifepristone: a potencial postcoital contraceptive // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2001. - V. 2. - P. 1383-1388.
104. Glasier A., Thong K.J., Dewar M., MacLde M., Baird D.T.. Postcoital contraception with mifepristone / *Lancet.* - 1991. - V. 337. - P. 1414-1415.
105. Haspels A.A. Emergency contraception: a review / *Contraception.* - 1994. - V. 50. - P. 101-108.
106. Webb A.M.C., Russell J., Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral post-coital contraception // *Br. Med. J.* - 1992. - V. 305. - P. 927-931.
107. Ashok P.W., Wagaarachchi P.T., Flett G.M., Templeton A. Mifepristone as a late post-coital contraceptive // *Hum. Reprod.* - 2001. - №16. - P. 72-75.
108. Wu S., Wang C., Wang Y. // *Zhonghua Fu Chan Ke Xa Zhi.* - 1999. - №34. - P. 327-330.
109. Baulieu E.E. RU 486 (mifepristone). A short review of its mechanisms of action and clinical uses at the end of 1996 // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1997. - V. 828. - P. 47-58.
110. Yang Y., Zheng S., Zi K. Treatment of uterine leiomyoma by two different doses of mifepristone // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 1996. - №31. - P. 624-626.
111. Yang Y., Zheng S., Zhang Z. Effects of mifepristone on gene expression of epidermal growth factor in human uterine leiomyoma // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 1998. - V. 33. - P. 38-39.
112. Zeng C., Gu M., Huang H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998. - V. 33. - P. 490-492.
113. Kettel L.M, Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S. Clinical efficacy of the antiprogestone RU 486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids // *Hum. Reprod.* - 1994. - V. 9. - P. 116-120.
114. Koide S.S. Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders // *J. Reprod. Med.* - 1998. - V. 43. - P. 551-560.
115. Mahajan O.K., London S.N. Mifepristone (RU 486): a review // *Fertil. Steril.* - 1997. - V. 68. - P. 967-976.
116. Elgar-Geva T., Healy D.L. Other medical management of uterine fibroids // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* - 1998. - №12. - P. 269-288.
117. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 1999. - №13. - P. 223-238.
118. Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1998. - V. 178. - P. 1151-1156.
119. Perrault D., Eisenhauer E.A., Pritchard K.I., Aikins J.A., Panasci L., Norris B., Vandenberg T., Fisher B. Phase II study of the progesterone antagonist mifepristone in patients with untreated metastatic breast carcinoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials study // *J. Clin. Oncol.* - 1996. - V. 14. - P. 2709-2712.
120. Rocereto T.F., Saul H.M., Aikins J.A, Paulson J. Phase II of mifepristone(RU 486) in refractory ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* - 2000. - V. 77. - P. 429-432.
121. El Etreby M.F., Liang Y., Johnson M.N., Lewis R.W. Antitumor activity of mifepristone in the human LNCaP, LNCaP-C4, and LNCaP-C4-2 prostate cancer models in nude mice // *Prostate.* - 2000. - V. 42. - P. 99-106.
122. El Etreby M.F., Liang Y., Lewis R.W. Induction of apoptosis by mifepristone and tamoxifen in human LNCaP prostate cancer cells in culture // *Prostate.* - 2000. - V. 43. - P. 31-42.
123. Chu W., Matthias D.F, Belanoff J, Schatzberg A., Hoffman A.R., Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU486) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - V. 86. - P. 3568-3573.
124. Newfield R.S., Spitz I.M., Isacson C., Lew M.I. Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* - 2001. - V. 54. - P. 399-404.