

Дискуссионные вопросы использования мифепристона и мизопростола в протоколах медикаментозного прерывания беременности в первом триместре. Осложнения медикаментозного аборта

Г.Б. Дикке

ГОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
Росздрава»

В мире, по данным доклада ВОЗ [4], каждый день происходит более 100 млн половых актов, приводящих к 910 тысячам зачатий. Примерно половина из них являются незапланированными, а четверть – нежелательными. Ежедневно в мире около 150 тыс беременностей заканчиваются искусственными абортами, что составляет 53 млн в год.

Неблагоприятные последствия абортотворения для репродуктивного здоровья женщин общеизвестны. Осложнения от аборта могут повлечь смерть женщины, которые в России занимают третье место (18,8 %, 2007 г.) в структуре причин материнской смертности.

Не вызывает сомнений, что профилактика нежелательной беременности и снижение количества абортотворения являются одним из основных направлений решения задачи улучшения репродуктивного здоровья и снижения материнской смертности. Некоторые исследователи считают, что риск для здоровья, связанный с абортотворением, можно фактически устранить, сделав широкодоступным безопасный аборт [3].

Проблема безопасного аборта является приоритетной в работе многих международных организаций, деятельность которых связана с охраной здоровья. В сентябре 2000 г. на Генеральной ассамблее международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) был одобрен доклад, содержащий рекомендации Комитета FIGO по этическим аспектам регуляции фертильности и здоровья женщин. Суть этих рекомендаций в том, что «после соответствующего консультирования женщина должна иметь право на проведение медикаментозного или хирургического (инструментального) искусственного аборта, и что службы здравоохранения обязаны предоставлять такие услу-

ги, стараясь обеспечить при этом максимальную безопасность».

Разработки новых технологий производства абортотворения, особенно внедрение медикаментозных методов, расширило возможности медицинских работников по удовлетворению индивидуальных потребностей и предпочтений женщины, а также расширило круг учреждений здравоохранения, в которых могут предоставляться услуги по прерыванию беременности [7, 47, 93].

Медикаментозные методы проведения абортов в I триместре становятся всё более распространёнными во всем мире [87, 88, 95]. Однако исследования по определению наиболее оптимальных сроков прерывания беременности, выбору препаратов, доз и способов их введения продолжают.

Систематический поиск эффективных методов для медикаментозно индуцируемого аборта начался в 70-е годы после синтеза аналогов простагландинов и далее интенсифицировался с открытием мифепристона в 1981 году [12, 16].

Имеются единичные сообщения о применении повторных доз мизопростола в прерывании беременности сроком менее 63 дней (9 недель) [78]. Однако даже наиболее активные режимы, подразумевающие повторное интравагинальное введение относительно высоких доз, недостаточно эффективны и часто сопровождаются побочными эффектами. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо режим назначения только простагландинов (доза, путь введения, интервал между введениями) для прерывания беременности [2].

Исследования с использованием одного мифепристона в дозах от 140 мг до 1600 мг показали, что полный аборт через 1–10 дней имел место у 64–85 % женщин [66], но введение через 1–2 дня после приёма мифепристона аналога простагландина увеличивает эту цифру до 87–97 % [34, 91], в связи со способностью мифепристона повышать чувствительность и сократимость миометрия матки под воздействием простагландинов [78]. Аналогичные результаты были получены при использовании отечественного препарата Пенкрофтон [6]. Эти исследования послужили основой для выбора наиболее приемлемой на тот момент методики осуществления медикаментозного аборта: 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 исследования были сфокусированы, главным образом, на следующих вопросах: поиск оптимальной дозы мифепристона; выявление наиболее подходящего типа аналога простагландина, его дозы, способа и времени введения; определение сроков беременности, при которых её прерывание с помощью этого метода может быть осуществлено без потери эффективности; оценки безопасности и приемлемости метода [43, 53, 56, 57].

Проведённые ранее исследования не выявили взаимосвязи между дозой мифепристона и эффективностью осуществления аборта: фармакокинетика препарата, изучавшаяся у беременных и небеременных женщин, нелинейна, т. е. введение однократной пероральной дозы мифепристона более 100 мг приводит практически к одинаковой его концентрации в сыворотке крови [20, 78]. В связи с этим представляется возможным использовать меньшие, чем зарегистрированная в 600 мг, дозы мифепристона без снижения abortивного эффекта [14]. Несколько многоцентровых клинических испытаний, проведённых ВОЗ, подтвердили это предположение и показали, что эффективность дозы 600 мг и мно-

гократной дозы в 125 мг (5 доз по 25 мг) [99] или однократной дозы 200 мг [3, 4, 51, 99] с последующим введением простагландина одинакова.

Несколько рандомизированных клинических исследований показали, что доза мифепристона может быть уменьшена до 200 мг без потери эффективности [41, 97]. Так, в США в 1996–1997 гг. было проведено многоцентровое исследование с участием 933 женщин (при беременности до 8 недель) схемы использования 200 мг мифепристона и введении через 2 дня вагинальной 4-кратной дозы мизопростола по 200 мкг. Эффективность полного аборта составила 97 %, при этом у 3 % женщин зарегистрирован аборт до введения мизопростола. 3 % женщин понадобилось хирургическое вмешательство, а 2 % – использование второй дозы простагландина [67]. Аналогичные результаты опубликованы в работе [68].

По данным клинических испытаний 1996–199 гг., включавших 4 393 женщины, при применении схемы с 200 мг мифепристона с последующим вагинальным введением 800 мкг мизопростола, продолжающаяся беременность отмечена в 0,4 % случаев [10]. Эффективность и безопасность этой схемы была подтверждена в клинических испытаниях [3, 4, 11, 44, 59–60, 64–66, 69]. При этом полный аборт при беременности менее 49 дней составил 98 %, при 50–56 днях – 97 % и при сроке 57–63 дня – 96 %.

Эффективность прерывания беременности с помощью мифепристона зависит и от срока беременности [9, 13]. Чем больше срок беременности, тем активнее должна быть сократительная способность матки. Хотя не найдено четкой зависимости уменьшения эффекта полного прерывания беременности с возрастанием её срока [21], большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективность полного аборта при беременности менее 49 дней значительно выше, чем при больших сроках. С увеличением срока беременности выбор типа простагландина, его дозы и способа введения становятся критичными. Хотя исследования показали, что подавляющее большинство женщин предпочитает пероральный путь введения препаратов [46, 96], клинические исследования свидетельствуют, что при сроках беременности более 49 дней предпочтительнее использовать вагинальный путь [4] либо путь, по своим фармакокинетическим характеристикам схожий с ним [18, 50, 73]. При этом полный аборт достигается в 98 % случаев при использовании дозы мизопростола 200 мг и сроке беременности до 63 дней. Как отмечено в обзоре [43], при больших сроках беременности вагинальная доза 800 мкг является предпочтительнее, чем 400 мкг. Такая схема была успешна для индуцирования аборта при беременности от 63 до 83 дней [35].

Для целей прерывания беременности в комбинации с мифепристоном изучались такие типы синтетических простагландинов как мизопростол, гемепрост, сульпростон, реже – метенепрост [15, 89, 91, 92, 96]. Три последних используются исключительно вагинально, тогда как мизопростол может быть введён и пероральным, и вагинальным, и ректальным путём. Кроме того, мизопростол зарегистрирован во многих странах мира, в т. ч. в развивающихся, для его хранения не требуется специальных условий (стабилен при комнатной температуре), он дешевле других препаратов, поэтому является наиболее доступным и приемлемым по сравнению с другими простагландинами. В прерывании беременности сроком до 49 дней он перорально так же эффективен, как гемепрост [58].

В другом сравнительном клиническом исследовании с участием 999 женщин со сроком беременности до 63 дней сделан вывод о предпочтитель-

ности 800 мкг мизопростола по сравнению с 0,5 мг гемепроста. Не было также выявлено разницы в abortивном эффекте при оральном и вагинальном использовании мизопростола [14, 48] в дозе 400 мкг.

Опубликованные результаты двух рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивается эффективность орального и вагинального введения мизопростола после приёма мифепристона для прерывания беременности в первом триместре, свидетельствуют о преимуществах вагинального способа [60, 65]. Полный аборт при вагинальном введении 800 мкг мизопростола через 48 часов после приёма 600 мг мифепристона составил 95 % у женщин с беременностью до 63 дней по сравнению с 87 % при пероральном приёме. Продолжающаяся беременность зарегистрирована у 9 (7 %) из 130 женщин против 1 случая при вагинальном введении мизопростола [60].

В рандомизированном исследовании, проведённом в США в 1999–2000 гг. с участием 1 168 женщин с беременностью до 63 дней, сравнивалась эффективность двух пероральных доз по 400 мкг мизопростола с вагинальной дозой 800 мкг через день после приёма 200 мг мифепристона [65]. Показано, что схема с вагинальным введением мизопростола приводит к 97 % случаев полного аборта по сравнению с 90 % – при пероральном введении. Эффективность вагинального способа не уменьшалась при увеличении срока беременности, тогда как при пероральном введении той же дозы мизопростола она уменьшалась до 88 % [24]. Авторы подчёркивают высокую эффективность схемы с использованием 200 мг мифепристона и вагинального мизопростола, введённого спустя 1 день, при индукции раннего аборта и возможность её использования вплоть до 63 дня беременности.

Продолжаются исследования по изучению фармакокинетики мизопростола при различных способах введения препарата [19, 27, 86]. Предварительные исследования демонстрируют перспективность буккального и сублингвального приёма мизопростола [22, 83, 85, 86].

Так, в одном из исследований, включавших 429 женщин со сроком беременности до 56 дней, изучалось два режима приёма мизопростола в комбинации с 200 мг мифепристона – буккально и вагинально. Эффективность при буккальном приёме составила 95 %, при вагинальном – 93 % (разница статистически недостоверна) [51].

У 100 женщин со сроком беременности до 63 дней мизопростол в дозе 800 мкг применялся сублингвально через 48 часов после приёма мифепристона внутрь. Полный аборт наступил у 94 % испытуемых при средней продолжительности менструальноподобного кровотечения до 15 дней. Среди наиболее частых побочных эффектов были отмечены: боль – в 89 %, лихорадка – в 79 %, диарея – в 42 % [78].

Сравнительное исследование, проведённое R. Comendant в 2006 г. [22] по использованию 200 мг мифепристона и мизопростола в дозе 400 мкг перорально и сублингвально при сроках беременности до 63 дней показало, что при пероральном приёме мизопростола медикаментозный аборт оказался эффективным в 95,8 % случаев при сроке до 56 дней, тогда как увеличение срока беременности приводило к снижению эффективности до 78,6 %. Сублингвальный путь приёма мизопростола оказался одинаково эффективным во всех сроках вплоть до 63 дня беременности (98,7–100 %) и настолько же эффективным, как и вагинальный, но при этом все женщины отметили его большую приемлемость и удобство. Автор приходит к выводу, что доза мизопростола 400 мкг, принятая сублингвально, после 200 мг мифепристона более эффективна, чем та же

Таблица. Современные схемы медикаментозного аборта в первом триместре	
Режимы	Эффективность
Мифепристон 200 мг орально и Мизопростол 400 мкг орально через 36–48 часов	< 49 дней: 96–98 %
Мифепристон 200 мг орально и Мизопростол 800 мкг вагинально через 24–48 часов или Мифепристон 200 мг орально и Мизопростол 400 мкг под язык через 24–48 часов	< 63 дней: 95–99 %

доза принятая внутрь и является предпочтительнее в сроках до 9 недель беременности.

Рекомендуемые в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (2003) и Международной согласительной конференцией по медикаментозному аборту в первом триместре (2006) современные схемы медикаментозного прерывания беременности представлены в таблице.

Было проведено несколько исследований, в которых проверяли безопасность и эффективность приёма мизопростола на дому. Показана приемлемость данного вида услуги. Эффективность составила 93–98,7 %, 88,9 % женщин выразили большую удовлетворенность приёмом мизопростола в домашних условиях [22, 26, 28–30, 39, 94].

Клиническое течение медикаментозного аборта может сопровождаться побочными эффектами и осложнениями [17, 23, 34, 52].

Наиболее типичными являются два побочных эффекта – боль и маточное кровотечение. Некоторые врачи считают эти симптомы не «побочными эффектами», а основными проявлениями процесса прерывания беременности. Объективная оценка болевого синдрома затруднена и осуществляется на основании жалоб пациентки на боль и потребности в обезболивании, которые существенно разнятся в зависимости от культурных и индивидуальных особенностей. По крайней мере, на незначительную боль указывают большинство пациенток, а примерно половина из них нуждаются в применении анальгетиков [62]. Боль быстро проходит после изгнания плодного яйца из полости матки [45].

Маточное кровотечение при медикаментозном аборте наблюдается у всех женщин [40]. У 50 % женщин кровянистые выделения начинаются после приёма мифепристона, у остальных – после приёма простагландина в среднем через 1,4 часа [49]. Максимальная продолжительность кровотечения составляет 12–14 дней (в среднем 7,2 дня) [24, 25], возможны более продолжительные кровянистые выделения на протяжении 16,7–21,7 дней, что рассматривается как вариант нормы [80]. Объём кровопотери, определяемый количеством прокладок, использованных за период послеабортного кровотечения, соответствовал в среднем 30,5 штук за 2 недели (варианты от 2 до 125) [25]. Наиболее обильные кровянистые выделения наблюдаются через 3–6 часов после приёма простагландина. Указанный выше объём кровопотери не сказывается существенно на уровне гемоглобина, который снижается не более чем на 0,5 г/дл, и достоверно не отличается от исходного [24, 61].

Среди других побочных эффектов медикаментозного аборта описаны: повышение температуры (4–37 %), тошнота (36–67 %), рвота (14–26 %), диарея (8–23 %), головная боль, обморочное состояние, головокружение (суммарно менее 25 %). Симптомы характеризуются короткой продолжительностью, низкой интенсивностью и, как правило, не требуют специального медицинского вмешательства либо применяется симптоматическая терапия [45, 52].

Наиболее значимыми в структуре осложнений медикаментозного аборта (общая частота которых составляет 0,3–5 %) являются: обильное кро-

вотечение, инфекционные осложнения, неполный аборт и продолжающаяся беременность [52].

Обильное и длительное кровотечение, приводящее к клинически значимому изменению уровня гемоглобина и/или АД, наблюдается редко. Так, снижение гемоглобина более чем на 3 г/л встречается в 2,1 % случаев. Снижение САД на 30 мм рт. ст. и более – в 2 %. Снижение ДАД на 15 мм рт. ст. и более – в 7 % [27, 47]. Кровотечение, потребовавшее гемостатической терапии (при сроках беременности до 63 дней) составило 0,33–2,6 %, а при сроках беременности до 49 дней – 1,4 %. Примерно в 1 % случаев для остановки кровотечения может понадобиться хирургическая ревизия полости матки [45]. Потребность в переливании крови возникает ещё реже – 0,1–0,25 %. В периодической медицинской литературе нет сообщений о гистерэктомии в целях остановки кровотечения после медикаментозного аборта [32].

Число зарегистрированных случаев инфекционного поражения эндометрия и/или органов малого таза также невелико. По данным литературного обзора исследований по медикаментозному аборту с участием 34 тыс женщин, было зарегистрировано менее 1 % случаев инфекционных осложнений [46], наиболее типичным из которых является эндометрит. Аналогичная частота указывается С. Shanon и соавт. (2004) [82] – 0,92 %. Имеются сведения о 10-кратном превышении указанной частоты инфекционных осложнений в Великобритании, что обусловлено иными критериями диагностики инфекционных осложнений в этой стране. Известны 4 летальных исхода по причине септицемии, возникшей в послеабортном периоде в США среди 450 тыс случаев медикаментозного аборта, 3 из которых были вызваны *Clostridium sordellii* [77]. Однако связь между септическим шоком и приёмом мифепристона или мизопростола не установлено [31]. В Европе подобных случаев не описано при общем количестве выполненных медикаментозных абортов более 1,5 миллионов [45]. Также не поступало сведений о подобных осложнениях из Китая, где уже проведено более 22 млн медикаментозных абортов [85].

Неразвивающаяся беременность и продолжающаяся беременность встречаются с частотой 2,9 % и 1,1 % соответственно [75]. При этих осложнениях возможно повторное использование мизопростола либо хирургическая (вакуумная) эвакуация продуктов гестации из полости матки [42]. В тех случаях, когда женщина меняет свое решение относительно аборта при продолжающейся беременности, или в редких случаях, когда врач не диагностировал продолжающуюся беременность во время контрольного посещения, беременность может развиваться до полного созревания плода [32]. Ни мифепристон, ни мизопростол в эксперименте не проявили тератогенного действия [54]. Имеется сообщение о 14 случаях развития пороков плода после медикаментозного аборта: 1 – без использования мизопростола, 8 – при использовании гемепроста, 5 – при использовании мизопростола [37, 38, 55]. Определить связаны ли пороки развития с проведением медикаментозного аборта или нет невозможно, поскольку частота их в популяции составляет примерно 2 случая на 100 родов. В то время как относительный риск развития врождённых пороков кажется реальным, абсолютный риск, по данным эпидемиологических исследований, достаточно низок (менее 10 случаев врождённых пороков развития на 1 тыс живорождённых детей, подвергшихся воздействию мизопростола в утробе) [2]. По рекомендации Международной согласительной конференции по медикаментозному аборту в начале первого триместра (1–5 ноября 2004 г., Белладжиио, Италия) [2], поскольку

ку имеющиеся данные ограничены и не позволяют сделать окончательные выводы, настаивать на прерывании беременности, развивающейся после МА, если женщина желает сохранить её, не нужно. Следует информировать её о важности наблюдения, поскольку влияние препаратов, применяемых для МА, на плод неизвестно [2].

Менструальная и репродуктивная функции женщины под влиянием мифепристона и мизопростола не изменяются, так как блокада рецепторов прогестерона носит временный и обратимый характер. У 87 % женщин менструальный цикл восстанавливается в течение 35 дней, у 13 % – в течение 65 дней [45].

Интересными представляются данные о структуре осложнений медикаментозного аборта. Исследовательницы из США Margaret M. Gary и Donna J. Harrison [33] воспользовались данными системы оповещения о побочных эффектах, разработанной для Управления по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA's Adverse Event Reporting System). Учёные проанализировали 607 отчётов о побочных эффектах мифепристона, присланных в течение 4 лет в FDA. Наиболее часто препарат вызывал кровотечение (39 %) и инфекционные осложнения (11 %). Возникшие кровотечения в 68 (28,7 %) случаях потребовали переливания крови, также сообщалось об одном смертельном исходе (0,4 %). Присоединение инфекции в семи случаях (10,6 %) привели к развитию чрезвычайно опасно осложнению – септическому шоку, который в двух случаях (3,5 %) закончился смертью женщин. У 65 % женщин потребовалось внутривенное введение антибиотиков. 513 женщинам после прерывания беременности медикаментозным способом выполнено хирургическое вмешательство. 496 женщинам проведена ревизия полости матки (дилатация и кюретаж), причём почти в половине случаев операции были экстренными. 17 (7 %) женщинам проведена лапаротомия, из них 16 – по поводу внематочной беременности (1 – шеечная беременность, выполнена гистерэктомия) и 1 случай – сепсис. Одна женщина погибла вследствие разрыва маточной трубы. Всего зафиксировано две смерти интраоперационно. Ещё один смертельный случай зарегистрирован в результате массивного желудочного кровотечения. Всего осложнений, обусловленных экстрагенитальной патологией, было 4,6 %. В 22 (3,6 %) случаях применение препарата не привело к прерыванию беременности, у 23 % родившихся детей выявлены пороки развития (3 случая из 13). В ряде случаев были зафиксированы аллергические реакции на препарат.

Данные отечественной литературы в области исследований по медикаментозному аборту чрезвычайно скудны и касаются в основном сравнительных данных об осложнениях абортов, выполненных различными методами. В сравнительном исследовании, проведённом Л.И. Мальцевой с соав. [1], с участием 356 женщин выявлено, что после электрической вакуумной аспирации беременность прогрессирует в 2,6 раза чаще, гематометра формируется в 1,8 раза чаще, дисфункция яичников имеет место в 1,6 раза чаще, чем после медикаментозного прерывания беременности. Плацентарные полипы были диагностированы в 3,4 % случаев после вакуумной аспирации, а децидуальные полипы в 2,5 % – после медикаментозного аборта. Частота кровотечений практически не отличалась и встречалась на 0,3 % чаще у женщин, выполнивших аборт медикаментозно. Авторы отмечают, что при сравнении частоты осложнений у первобеременных и повторнобеременных женщин, воспользовавшихся медикаментозным методом, частота гематометры была в 3 раза выше, а признаки эндометрита – в

1,8 раза чаще у первобеременных, что, вероятно, обусловлено особенностями сокращения внутреннего маточного зева у нерожавших женщин.

По данным Л.И. Трубниковой с соав. [4], хирургический и вакуумный аборт были эффективны в 100 %, при медикаментозном не удалось добиться эффекта только в 1 %. При инструментальном опорожнении полости матки обострение хронического метроэндометрита, сальпингоофорита отмечалось в 5 %, при медикаментозном на порядок меньше – 0,5 %. Восстановление менструального цикла в течение 30 дней после аборта произошло в 87 % после инструментального кюретажа, в 94 % – после мануального и в 96 % – после медикаментозного.

Таким образом, анализ публикаций по проблеме медикаментозного аборта в первом триместре свидетельствует о соответствии данного метода желательным характеристикам [2]: эффективность его сравнима с эффективностью вакуум-аспирации, т. е. частота полного аборта более 95 %, развивающейся беременности – менее 1 %; эффективен до 63-го дня беременности; лёгок в выполнении; безопасен; имеет приемлемые осложнения; сопровождается кровопотерей, не превышающей кровопотерю при вакуум-аспирации. Однако такие характеристики как дешевизна и широкая доступность в настоящее время не удовлетворяют потребностям потенциальных потребителей метода во многих странах, в том числе и в России.

Статья подготовлена при финансовой поддержке ЗАО «Пенткрофт Фарма»

Литература

1. Мальцева Л.И., Лобова Л.А., Ириятуллина Э.Р. Сравнительная характеристика частоты осложнений, возникающих при прерывании беременности ранних сроков методом вакуум-аспирации и медикаментозным методом с помощью препарата мифепристон. Практическая медицина // 2007; 1: 16: 7–9.
2. Международная согласительная конференция по медикаментозному аборту в начале первого триместра, 1–5 ноября 2004 г., Белладжю, Италия.
3. Липман А.Д., Левина И.С., Кочев Д.М. Использование мифепристона для медикаментозного прерывания беременности и других целей // Сибирский медицинский журнал. 2002; 17: 4: 46–62.
4. Терапевтические методы прерывания беременности. Доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1999.
5. Трубникова Л.И., Трубников В.С., Егорова О.А., Тетерина Н.Г., Иванова М.Б. Сравнительная характеристика современных методов прерывания беременности ранних сроков. Материалы первого регионального форума «Мать и Дитя», Казань, 20–22 марта 2007 г. Казань, 2007; 346–347.
6. Хомасуридзе А. Применение антипрогестин в репродуктологии, акушерстве и гинекологии. Тбилиси, 1990; 60.
7. 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; 13: 2962–2965.
8. 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: 171–176.
9. Aubeny E., Peyron R., Turpin C.L., Renault M., Targosz V., Silvestre L., Ulmann A., Baulieu E.E. Termination of early pregnancy (up to and after 63 days of amenorrhea) with mifepristone (RU 486) and increasing doses of misoprostol // International Fertility and Menopausal Studies. 1995; 40: Supp 2: 85–91.
10. 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; 98: 101–106.
11. Anjim Z.K. Termination of early pregnancy with reduced doses of mifepristone and vaginal misoprostol // S. Afr. Med. J. 2000; 90: 889–891.
12. Bigderman M., Swahn M.L. Progesterone receptor blockade – effect on uterine contractility and early pregnancy // Contraception. 1985; 32: 45–51.
13. Baird D.T. Medical abortion in the first trimester. Best practice & research // Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2002; 16: 221–36.
14. Baird D.T., Sukcharoen N., Thong K.J. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion // Human Reproduction. 1995; 10: 1521–1527.
15. 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 // *Human Reproduction* 2001; 16: 2098–2102.
16. *Castadot R.* Pregnancy termination: Techniques, risks, and complications and their management // *Fertility and Sterility*. 1986; 45: 5–17.
17. *Cameron S.T., Glasier A.F., Logan J. et al.* Impact of the introduction of new medical methods on therapeutic abortions at the Royal Infirmary of Edinburgh // *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1996; 103: 122–129.
18. *Child T.J., Thomas J., Rees M., McKenzie I.Z.* A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation // *Human Reprod* 2001; 16: 67–71.
19. *Creinin M.D.* Medical abortion regimens: Historical context and overview // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000; 183: 3–9.
20. *Creinin M.D., Pymar H.C., Schwartz J.L.* Mifepristone 100 mg in abortion regimens // *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 98: 434–439.
21. *Child T.J., Thomas J., Rees M., Mackenzie I.Z.* A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy termination up to 63 days gestation // *Hum. Reprod.* 2001; 16: 67–71.
22. *Comendant R.* A randomized study of sublingual and oral misoprostol following 200 mg mifepristone for abortion up to 63 days gestation in Moldova. XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics Kuala Lumpur, Malaysia. November 5–10th, 2006.
23. *Davey A.* Mifepristone and prostaglandin for termination of pregnancy contraindications for use, reasons and rationale // *Contraception*. 2006 Jul; 74: 1: 16–20.
24. *Davis A., Westhoff C., De Nonno L.* Bliding patterns after ealy abortion with mifepriston and misoprostol or manual vacuum aspiration // *J. Am. Med. Assoc.* 2000; 55: 3: Suppl: 141–4.
25. *Davis A.R., Robilotto C.M., Westhoff C.L., Forman S., Zhang J.* Bleeding patterns after vaginal misoprostol for termination of early pregnancy // *Hum. Reprod.* 2004; 19: 7: 1655–8.
26. *El-Refaey H., Rajasekar R., Aballa M., Calder .L., Templeton A.* Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol // *New England Journal of Medicine*. 1995; 332: 983–987.
27. *El-Refaey H., Templeton A.* Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol: A comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure // *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994; 101: 792–796.
28. *Elul B., Pearlman E., Sorhaindo A., Simonds W., Westhoff C.* In-depth interviews with medical abortion clients: Thoughts on the method and home administration of misoprostol // *Journal of the American Medical Women's Association*. 2000; 55: 169–172.
29. *Elul B., Hajri S., Ngoc N.N. et al.* Can women in less-developed countries use a simplified medical abortion regimen? // *Lancet*. 2001; 357: 1402–1405.
30. *Faucher P., Baunot N., Madelenat P.* The efficacy and acceptability of mifepriston medical abortion with home administration misoprostol provided by private providers lincd with the hospital: a prospective study of 433 patients // *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 220–7 and 727–732.
31. *Fisher M., Bhatnagar J., Guamer J., Reagan S., Hacker L.K. et al.* Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion // *New Engl J Med* 2005; 353: 2352–2360.
32. *Frank P.I., Kay C.R., Scott L.M., Hannaford P.C., Haran D.* Pregnancy following induced abortion: Maternal morbidity, congenital abnormalities and neonatal death // *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1987; 84: 836–842.
33. *Gary V.V., Harrison D.J.* Analysis of Adverse Events Related to the Use of Mifepriston Abortifacient // *Ann. Pharmacoter.* 2006; 40: 2: 191–197.
34. *Grimes D.A.* Medical abortion in early pregnancy: a review of the evidence // *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 790–796.
35. *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. Gynecol.* 1999; 106: 535–539.
36. *Guo-wei S., Li-ju W., Qing-xiang S., Ming-kun D., Xue-zhe W., Yu-lan L., Li-nan C.* Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PG05-a multicentre randomized clinical trial in China // *Contraception* 1994; 50: 501–510.
37. *Gonzalez C.H.G., Vargas F.R., Perez A. et al.* Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children with misoprostol use in the first trimester of pregnancy // *American Journal of Medical Genetics*. 1993; 47: 59–64.
38. *Gonzalez C.H., Marques-Dias M.J., Kim C.A., Sugayama S.M.M., Da Paz J.A., Huson S.M., Holmes L.B.* Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy // *Lancet*. 1998; 351: 1624–1627.
39. *Guengant J.P., Bangou J., Elul B., Ellertson C.* Mifepristone-misoprostol medical abortion: Home administration of misoprostol in Guadeloupe // *Contraception*. 1999; 60: 167–172.
40. *Harper C., Winikoff B., Ellertson C., Coyaji K.* Blood loss with mifepristone-misoprostol abortion: Measure from a trial in China, Cuba and India // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1998; 63: 39–49.
41. *Heikinheimo O., Kekkonen R., Lahtenmaci P.* The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action // *Contraception* 2003; 68: 421–426.
42. *Henshaw R.C., Saji S.A., Russell I.T. et al.* Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: Women's preferences and acceptability of treatment // *British Medical Journal*. 1993; 307: 714–717.
43. *Hertzen H.* Research on regimens for early medical abortion // *J. Am. Med. Womens Assoc.* 2000; 55: 133–136, 150.
44. *Ho P.C., Ngai S.W., Lui K.I., Wong G., Lee S.* Vaginal misoprostol compared to oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 735–738.
45. *Improving medical abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analog.* Christian Fiala. Stockholm, 2005.
46. *Infection and ectopic pregnancy in medical abortion.* Unpublished data. The Population Council. 2001.
47. *Kahn J.G., Becker B.J., Macisaa L. et al.* The efficacy of medical abortion: a metaanalysis // *Contraception*. 2000; 61: 29–40.
48. *Knudsen U.B.* First trimester abortion with mifepristone vaginal misoprostol // *Contraception*. 2001; 63: 247–250.
49. *Lidegaard O., Larsen J.F., Bjaadbjerg J., Larsen E.* The first 100 early medical abortion // *Ugeskr. Laeger*. 1999; 161: 22: 3278–81.
50. *Lievre M.* Prog FIAPAC. October 2006.
51. *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: 1502–1505.
52. *Moreno-Ruiz N.L., Borgatta L., Yanow S., Kapp N., Wiebe E.R., Winikoff B.* Alternatives to mifepristone for early medical abortion // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2007; 96: 3: 212–08.
53. *Newhall E.P., Winikoff B.* Abortion with mifepristone and misoprostol: regimens, efficacy, acceptability and future directions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 44–53.
54. *Paumgarten F.J., Magalhaes de Souza C.A., de Carvalho R.R. et al.* Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse // *Brazilian Journal of Medical Research*. 1995; 28: 355–361.
55. *Patuszak et al.* Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants // *New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 1881–5.
56. *Pymar H.C., Creinin M.D., Schwartz J.L.* Mifepristone followed on the same day by vaginal misoprostol for early abortion // *Contraception*. 2001; 64: 87–92.
57. *Penny G., McKesock L., Rispin R., El-Refaey H., Templeton A.* An effective low-cost regimen for early medical abortion // *British Journal of Family Planning*. 1995; 21: 5–6.
58. *Peyron R., Aubeny E., Tarzus V. et al.* Early termination of pregnancy with mifepriston (RU 486) and orally active prostaglandin misoprostol // *N.Engl. J. Med.* 1993; 328: 1509–1513.
59. *Philibert D., Deraedt R., Teutsch G.* RU 486 – a potent antyglucocorticoid in vivo: 8th Intern. Congr. Pharmacology. Tokio, 1981.
60. *Refaey H., Rajasclar D., Abdalla L., Calder L., Templeton A.* Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol // *N.Engl. J. Med.* 1995; 332: 983–987.
61. *Rodger M.W., Baird D.T.* Blood loss following induction of early abortion using mifepristone and a prostaglandin analogue (gemeprost) // *Contraception*. 1989; 40: 439–437.
62. *Rorbye C., Norgaard M., Nilas L.* Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study // *Contracepcion*. 2004; 70: 393–399.
63. *Shannon C.S., Brothers L.P., Philip n.M., Winikoff B.* Infection after medical abortion: a review of literature // *Contraception*. 2004 Sep; 70: 3: 183–190.
64. *Schaff E.A., Fielding S.L., Eisinger S.H., Stadalius L.S.* Mifepriston and misoprostol for early abortion when no gestational sac is present // *Contraception*. 2001; 63: 251–254.
65. *Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C.* Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepriston for early medical abortion // *Contraception*. 2001; 64: 81–85.
66. *Schaff E.A., Fielding S.L., Eisinger S.H., Stadalius L.S., Fuller L.* Low-dose misoprostol followed at 48 hours for abortion up to 63 days // *Contraception*. 2000; 61: 41–46.
67. *Schaff E.A., Eisinger S.H., Stadalius L.S., Franks P., Gore B.Z., Poppe S.* Low-dose mifepriston 200 mg and vaginal misoprostol for abortion // *Contraception*. 1999; 59: 1–6.
68. *Schaff E.A., Eisinger S.H., Stadalius L.S., Franks P.* Vaginal misoprostol administered at home after mifepriston (RU 486) for abortion // *J. Fam. Pract.* 1997; 44: 353–360.
69. *Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C., Ellertson C. et al.* Vaginal misoprostol administered 1, 2 or 3 days after mifepriston for early medical abortion: A randomized trial // *J. Am. Med. Assoc.* 2000; 284: 1948–1953.

70. Schuler L., Pastuszak A., Sanservino T.V. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: A prospective, controlled study // *Reproductive Toxicology*. 1999; 13: 147–51.
71. Schuler L., Ashton P.W., Sanserverino M.T. Teratogenicity of misoprostol // *Lancet*. 1992; 339: 437.
72. Schuler L. et al. Preliminary report on the first Brazilian teratogen information service SIAT // *Brazilian Journal of Genetics*. 1993; 16: 1085–95.
73. Schonhofer P.S. Brazil: Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations // *Lancet*. 1991; 337: 1534–1535.
74. Sing K.C., Ummat S., Rajaram S., Goel N. First trimester abortion with mifepristone and sublingual misoprostol: a pilot study // *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol*. 2005; 45: 6: 495–8.
75. Sitruk-Ware R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety // *Contraception*. 2006 Jul; 74: 1: 48–55.
76. Spitz I.M., Bardin C.W., Benton I., Robbins A. Early pregnancy termination with mifepriston and misoprostol in the United States // *N.Engl. J. Med*. 1998; 338: 1241–1247.
77. Spitz I.M., Grunberg S.M., Chabbert-Buffet N., Lindenberg T., Gelber H., Sitruk-Ware R. Management of patient reseiving long-term treatment with mifepristone // *Fertil Steril*. 2005; 84: 6: 1719–1726.
78. Somell C., Olund A. Induction of abortion in early pregnancy with mifepristone in conjunction with gemeprost // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993; 72: 39–42.
79. Spitz I.M., Bardin C.W. Mifepristone (RU 486) – a modulator of progestin and antyglucocorticoid action // *N.Engl. J. Med*. 1993; 71: 278–283.
80. Spitz I.M., Bardin C.W., Benton L., Robbins A. Early Pregnancy Termination with Mifepristone and Misoprostol in the United States // *New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 18: 1241–1247.
81. Suhonen S., Heikinheimo O., Tikka M., Haukkamaa M. The learning curve is rapid in medical termination of pregnancy-first-year results from the Helsinki area // *Contraception*. 2003; 67: 223–7.
82. Shannon C., Brothers L.P., Philip N.M., Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature // *Contraception*. 2004; 70: 3: 183–90.
83. Tang O.S., Ho P.C. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion // *Contraception*. 2001; 64: 315–317.
84. Tang O.S., Schweer H., Seyberth H.W., Lee S.W., Ho P.C. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol // *Human Reproduction*. 2002; 17: 332–336.
85. Tang O.S., Chan C.C., Ng E.H., Lee S.W., Ho P.C. 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 // *Human Reproduction*. 2003; 18: 11: 2315–8.
86. The Population Council. Medical methods of early abortion in developing countries: Consensus statement // *Contraception*. 1998; 58: 257–259.
87. Thong K.J., Baird D.T. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy // *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1992; 99: 1004–1007.
88. Thonneau P., Fougeyrollas B., Spira A. Analysis of 369 abortions conducted by mifepristone (RU 486) associated with sulprostone in a French family planning center // *Fertility Sterility*. 1994; 61: 627–631.
89. Tsai E.M., Yang C.H., Lee J.N. Medical abortion with mifepristone and misoprostol in clinical trial in Taiwanese woman // *J. Formos. Med. Assoc*. 2002; 101: 4: 277–82.
90. Ulmann A., Silvestre L., Chemama L. et al. Medical termination early pregnancy with mifepriston (RU 486) followed by a prostaglandin analog // *Acta Obst. Gynecol. Scand*. 1992; 71: 278–283.
91. Van Look P.F., Herten H. Clinical uses of antiprogestagens // *Hum. Reprod. Update*. 1995; 1: 19–34.
92. Von Hertzen H., Honkanen H., Piaggio G. et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy // *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003; 110: 808–818.
93. Westhoff C., Dasmahapatra R., Schaff E. Analgesia during at-home use of misoprostol as part of medical abortion regimen // *Contraception*. 2000; 62: 311–314.
94. Winikoff B., Sivin I., Coyaji K. et al. Safety, efficacy and acceptability of medical abortion in China, Cuba and India: A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997; 176: 431–437.
95. Winikoff B. Acceptability of Medical Abortion in Early Pregnancy // *Family Planning Perspectives*. 1995; 27: 142–148 & 185.
96. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomized trial // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2000; 107: 524–530.
97. World Health Organization Scientific Group on Medical Methods for Termination of Pregnancy. Medical methods for termination of pregnancy. WHO technical report series; 871. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
98. WHO, Pregnancy termination mifepriston and gemeprost: multicenter comparison between repeated doses and single dose of mifepriston // *Fertil. Steril*. 1991; 56: 32–40.
99. WHO, Termination of pregnancy with reduced doses of mifepriston // *Br. Med. J*. 1993; 307: 532–537.