**Исследование серии случаев успешной остановки действия мифепристона с использованием прогестерона**

Авторы:

Джордж Делгадо (George Delgado) \* врач,

Стивен Дж. Кондли (Steven J. Condly) \*\* доктор философии,

Мэри Дэвенпорт (Mary Davenport) \*\*\* врач, магистр естественых наук,

Тхидарат Тиннакорнсрисуфап (Thidarat Tinnakornsrisuphap) \*\*\*\* доктор философии,

Джонатан Мэк (Jonathan Mack) \*\*\*\*\* доктор философии,

Вероника Хаув (Veronica Khauv), бакалавр естественых наук,

Пол С. Жу (Paul S. Zhou)

Оригинал статьи на английском языке: The Successful Reversal of the Effects of Mifepristone Using Progesterone опубликован в журнале Issues in Law & Medicine, Volume 33, Number 1, 2018.

АННОТАЦИЯ:

**Предпосылки исследования:** некоторые женщины, уже принявшие мифепристон для прерывания беременности, антагонист прогестероновых рецепторов, передумывают делать аборт и желают остановить процесс медикаментозного аборта.В медицинской литературе представлены всего две статьи, документирующие отмену действия мифепристона.

**Цели исследования:** мы представляем и анализируем серию случаев, в которых женщины пытались остановить действие мифепристона с помощью прогестерона для того, чтобы установить возможность и безопасность остановки действия мифепристона при применении прогестерона. Кроме того, мы сравниваем различные схемы назначения прогестерона, чтобы определить их относительную эффективность.

**Методы исследования:** ретроспективный анализ клинических данных 754 пациенток, которые решили попытаться остановить процесс медикаментозного аборта после принятия мифепристона, но до приема второго препарата согласно инструкции, мизопростола. Мы изучали пациенток, получивших прогестерон с целью остановки действия мифепристона, и провели статистический анализ для определения эффективности различных процедур по сравнению с контрольным уровнем выживаемости эмбрионов после применения мифепристона, описанного в специальной литературе.

**Результаты исследования:** **внутримышечное введение прогестерона и высокие дозы при оральном применении прогестерона показали наибольшую эффективность с показателями отмены в 64% (*P*-уровень < 0,001) и 68% (*P* < 0,001) соответственно. Явного роста рисков развития врождённых пороков не наблюдалось.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* *Steno Institute, San Deigo, California;* [*gdelgadomd@yahoo.com*](mailto:gdelgadomd@yahoo.com)*.*

\*\**Department of Behavioral Sciences and Leadership, United States Military Academy, West Point, NY.*

\*\*\**Magnificat Maternal Health Program, Nigeria.*

\*\*\*\**Adjunct Clinical Associate Professor, Hahn School of Nursing and Health Science, University of San Diego.*

\*\*\*\*\**Associate Clinical Professor, Hahn School of Nursing and Health Science, University of San Diego.*

**Вывод:** Остановка действия мифепристона при применении прогестерона является безопасной и эффективной.

**Введение**

Медикаментозный аборт с помощью мифепристона стал доступен в Соединённых Штатах с 2000 года. В 2014 году медикаментозные аборты составили 31% от искусственных абортов, проведенных вне больниц (1). Некоторые женщины пытаются остановить процесс медикаментозного аборта после применения мифепристона, но до приема мизопростола, и интересуются возможностью остановки действия мифепристона (2).

Новая схема медикаментозного аборта, допущенная к применению в США в 2016 году, включает однократное пероральное применение 200 мг мифепристона, что приводит к гибели эмбриона или плода, с последующим однократным пероральным применением 800 мкг мизопростола через 24−48 часов, что стимулирует сокращение миометрия. Указанная схема разрешена в срок до 70 дней после первого дня последней менструации (3). Мизопростол был включен в схему, поскольку применение только мифепристона приводит к неполному аборту в 20−40% случаев (4).

**Фармакологические свойства**

Мифепристон является конкурентным антагонистом прогестерона на уровне прогестероновых рецепторов (ПР). Он связывается с ПР в два раза сильнее чем прогестерон (5). Мифепристон активен при пероральном приеме с уровнем всасываемости около 70%, но его биодоступность сокращается до примерно 40% из-за пресистемного метаболизма (6).

Деметилирование и гидроксилирование катализируются цитохромом P450 3А4 (CYP3A4); три метаболита сохраняют биологическую активность. Период полувыведения мифепристона составляет от 18 до 25 часов. Мифепристон и его метаболиты могут определяться в организме до 72 часов после приема (5). Период полувыведения прогестерона длиннее, от 25 до 55 часов (6, 7).

**Действие мифепристона**

Блокируя прогестероновые рецепторы, мифепристон вызывает отделение децидуальной оболочки от трофобласта. Это снижает снабжение эмбриона или плода кислородом и питательными веществами из кровотока матери, и это является основным эмбриоцидным и абортивным действием мифепристона (4, 8, 9).

Помимо указанного основного эффекта, мифепристон вызывает размягчение и расширение шейки матки (4). Это приводит к сокращению миометрия, повышению чувствительности миометрия к простагландинам (4, 10) и растормаживанию синтеза простагландинов в миометрии (11).

Прогестерон оказывает саморегулирующее действие на синтез прогестерона в жёлтом теле. Блокирование прогестероновых рецепторов мифепристоном снижает секрецию прогестерона жёлтым телом (12).

**Обоснование использования прогестерона для остановки действия мифепристона**

Мифепристон является конкурентным ингибитором прогестероновых рецепторов. Известно, что агонизм и антагонизм рецепторов являются составляющими динамического процесса, на который возможно влиять посредством изменения концентраций агониста и антагониста. Следовательно, биологически целесообразна стимуляция агонистического действия прогестерона и ослабление абортивного действия мифепристона путем повышения уровня прогестерона у беременной женщины с помощью введения дополнительных доз прогестерона.

**Испытания на животных**

Исследование, проведенное в Японии на крысах, предоставляет фундаментальное научное доказательство способности прогестерона нейтрализовывать действие мифепристона. В указанном эксперименте одной группе беременных крыс был дан мифепристон, а другой группе − мифепристон и прогестерон. В группе, получившей только мифепристон, выжили всего 33% детенышей. В группе, получившей мифепристон и прогестерон, выжили 100% детенышей. Кроме того, в первой группе произошли характерные изменения в миометрии и яичниках; а в группе, получившей указанную комбинацию препаратов, таких изменений не наблюдалось (13).

**Ранние исследования мифепристона о сохраняющихся беременностях**

Когда мифепристон первоначально изучался как абортивное средство, мизопростол не входил в схему. В 1980-х гг., хотя исследователи и определили, что мифепристон эффективен как абортивное средство, тем не менее, они полагали, что необходимо дополнительное использование аналога простагландина для достижения необходимого уровня очищения матки (4). Мы должны подчеркнуть, что неполным абортом считается неполное очищение матки (14). Выживание эмбриона или плода не подразумевается.

Первые исследования также установили, что некоторые эмбрионы выживали после применения мифепристона. Болье, главный разработчик данного препарата, заявил, что на сроках от 4 до 7 недель процент эффективности схемы приема составил около 70% полных абортов, 20% неполных абортов и 10% продолжающихся беременностей (т.е. подразумевалось выживание эмбриона). Для акушерских сроков в 8−10 недель соответствующие показатели составили 50% полных абортов, 35% неполных абортов и 15% выживших эмбрионов (15).

В 2015 году Гроссман и др. опубликовали обзор первой серии исследований остановки действия мифепристона с помощью прогестерона, а также 13 исследований 1980-х гг., рассматривающих продолжающиеся беременности после применения мифепристона. Опираясь на указанный высокий уровень продолжающихся беременностей в некоторых из этих старых исследований, авторы пришли к заключению о недостаточности данных для доказательства повышения уровня выживаемости эмбрионов при прогестероновой терапии сверх выжидательной тактики (16). Однако, более детальное изучение этих исследований, ссылающихся на высокий уровень продолжающихся беременностей, выявило неадекватные критерии диагностики продолжающихся беременностей. Многие исследователи фокусировались на оценке эффективности препарата, обеспечивающей полное опорожнение матки, и не отделяли несостоявшийся аборт или неполный аборт от продолжающейся беременности (выживания эмбриона или плода) (17). Только восемь цитируемых Гроссманом исследований обладают критериями, достаточными для определения выживания эмбриона, и показывают уровень продолжающихся беременностей в 8−25% (17).

Недавний обзор установил, что в 18 из 30 статей, исследующих мифепристоновую монотерапию, есть адекватные критерии выживания эмбриона (17). После исключения дублирующихся публикаций были выявлены 12 исследований, в которых в конце исследования использовалось последующее ультразвуковое обследование для различения неполного или несостоявшегося аборта и выживания эмбриона. Средний процент эмбрионов, выживших после применения мифепристона, составил по всем исследованиям 12,6% (17). Разовая доза в 600 мг в пяти исследованиях на ранних акушерских сроках в 42−49 дней у 493 женщин показала выживание эмбрионов в 9,4−17,1% случаев (17, 18, 19, 20, 21). В трёх исследованиях у женщин с акушерским сроком беременности < 49 дней, использовавших преимущественно текущие дозы в 200−300 мг, отмечен уровень выживания эмбрионов в 10−23,3% (19, 22, 23, 24). Четыре исследования, в которых приняли участие 83 женщины, включали акушерские сроки беременности до 70 дней, ежедневные дозы в 100−200 мг, и суммарные дозы в 400−800 мг; в трёх из данных четырех исследований выживание эмбрионов составило <25% (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

**Методы**

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ клинических данных о группе беременных женщин, которые приняли прогестерон чтобы попытаться остановить действие мифепристонам. Данное исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом. Ведущий автор собирал клинические данные из разных клиник в Соединённых Штатах и в нескольких других странах для сравнения.

Объектами исследования выступали беременные женщины, принявшие мифепристон, но ещё не принявшие мизопростол, и заинтересованные в отмене его действия. Женщины звонили медсестрам или ассистенту врача на информационную горячую линию, имеющую информационный интернет-сайт. После получения информации о процессе отмены действия мифепристона те женщины, которые решили остановить действие мифепристона, были направлены к врачам и медработникам среднего звена в районе проживания для лечения. Все женщины дали письменное информированное согласие на лечение, которое включало разрешение на сбор и обработку их данных. Данные были собраны непосредственно от самих женщин и их лечащих врачей.

Собранные данные включают в себя акушерский срок на момент приема мифепристона, способ приема/введения прогестерона, количество принятого прогестерона, случаи врождённых пороков развития и случаи преждевременных родов. Прогестерон применялся по разным схемам 325 различными медицинскими работниками, лечившими указанных женщин. Применялись следующие способы приема/введения прогестерона: внутримышечные инъекции масляного раствора прогестерона, оральный прием микронизированного прогестерона, вагинальное применение микронизированных капсул прогестерона для орального применения, микронизированный прогестерон в виде вагинальных суппозиторий, вагинальный прогестероновый гель и прогестероновые вагинальные суппозитории.

В качестве контроля нами выбран уровень выживаемости эмбриона или плода в 25% в случае приема только мифепристона, поскольку данный показатель находится в верхних границах уровней выживаемости после мифепристона и близок к 23%-му уровню выживаемости в одном из первых исследований, использовавшем однократный прием дозы в 200 мг, в то время рекомендованной для медикаментозного аборта (17).

Настоящее исследование предназначено для определения тех способов лечения прогестероном, примененные лечащими врачами для женщин, желающих остановить действие мифепристона, которые продемонстрировали эффективность, превышающую 25%-й уровень выживаемости эмбрионов. Кроме того, настоящее исследование сравнивает относительную эффективность различных схем лечения с ретроспективными контрольными показателями.

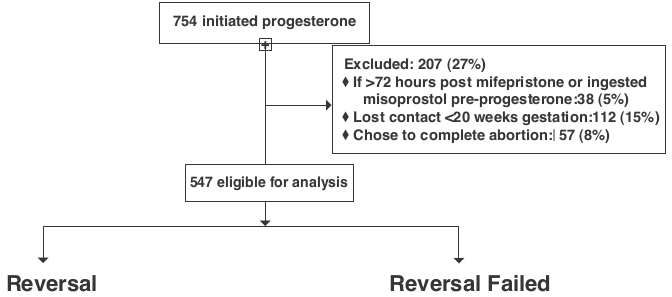
**Результаты исследования**

С 24 июня 2012 по 21 июня 2016 на горячую линию поступило 1668 звонков от женщин, принявших мифепристон и желающих остановить его действие. Семьсот пятьдесят четыре из них (45%) фактически начали прогестероновую терапию.

Женщины были включены в исследование, если после приема мифепристона прошло не более 72 часов и не было приема мизопростола; 38 женщин (5%) не соответствовали данным критериям. Из женщин, начавших прогестероновую терапию и соответствующих критериям включения, 116 (15,4%) выпали из-под наблюдения до окончания исследования. Из них у 112 (14,9%) акушерский срок беременности на момент ухода из-под наблюдения составлял менее 20 недель и таковые были исключены из анализа. Четыре женщины (0,5%) сохранили беременность с жизнеспособным плодом, но вышли из-под наблюдения с акушерским сроком более 20 недель и были включены в анализ как успешно остановившие действие мифепристона.

Пятьдесят семь женщин (7,6%) уже после начала прогестероновой терапии снова передумали и либо приняли мизопростол для завершения медикаментозного аборта, либо сделали хирургический аборт. Из указанных 57 женщин, 39 (5,2%) завершили медикаментозный аборт с помощью мизопростола, семь (0,9%) сделали хирургический аборт и 11 (1,5%) завершили аборт, не указав способа. Таковые не были включены в анализ, поскольку выбрали не продолжать попытку отмены действия мифепристона (См. Рис.1).

**Рисунок 1**



Женщины, родившие ребенка после прогестероновой терапии или вышедшие из-под наблюдения на акушерском сроке более 20 недель, считались успешно остановившими медикаментозный аборт, поскольку любое прерывание беременности на акушерском сроке более 20 недель не может считаться связанным с применением мифепристона на ранних сроках беременности. Анализ данных проведен с использованием Проверки Статистической Гипотезы на части населения.

После всех исключений осталось 547 пациенток, прошедших прогестероновую терапию, с пригодными для анализа данными. Из них 257 беременностей закончились родами (47%). Ещё четыре сохранили беременность с жизнеспособным плодом, но вышли из-под наблюдения на акушерском сроке более 20 недель (0,7%). Общая частота успешной остановки действия мифепристона составила 48%.

Самая высокая частота остановки действия мифепристона была выявлена в двух подгруппах. Получившие первую дозу прогестерона внутримышечно (ВМ) или получившие только ВМ прогестерон показали частоту купирования действия мифепристона в 64%. Одна женщина в данной группе получила недокументированное количество инъекций. Подгруппа, получившая высокие дозы прогестерона перорально, 400 мг дважды в день в течение трёх дней, затем 400 мг раз в день до конца первого триместра, показала уровень купирования действия мифепристона в 68%, что сходно с ВМ группой. Данные уровни выживаемости значительно отличаются от опубликованного уровня выживаемости плода или эмбриона в 25% при отсутствии лечения (17), данный уровень использован в качестве контроля (см. Табл.1).

Акушерский срок беременности на момент начала приема прогестерона был напрямую связан с успешностью остановки действия мифепристона (см. Табл. 2). Это неудивительно, поскольку эмбриоцидное и абортивное действия мифепристона снижается по мере увеличения акушерского срока беременности (33).

Связи между возрастом женщины и уровнем купирования действия мифепристона не установлено. В выборке записей, указывающих интервалы времени, время между приемом мифепристона и первой дозой прогестерона не является статистически значимым по сравнению с показателем успешности остновки действия мифепристона, предпринятого в течение 72 часов после приема мифепристона.

**Врождённые пороки развития**

Было зарегистрировано семь случаев врождённых пороков развития среди женщин, остановивших действие мифепристона и наблюдавшихся после родов, что составило 7 случаев из 257 (2,7%) (см. Табл. 3). Это эквивалентно частоте врождённых пороков развития среди населения в целом − около 3% (34) и означает отсутствие роста частоты врождённых пороков развития среди младенцев, рождённых после купирования действия мифепристона.

**Преждевременные роды**

Зарегистрировано семь случаев преждевременных родов на сроке менее 37 недель, что составило 2,7%. Среднестатистический показатель по США − 10% (35).

**Многоплодные беременности**

Зарегистрировано девять случаев рождения близнецов (4,3% от всех беременностей), что не превышает среднестатистических показателей.

**Обсуждение**

**Безопасность прогестерона**

Прогестерон − гормон природного происхождения, вырабатываемый жёлтым телом и плацентой и необходимый для поддержания трансплацентарного барьера беременности. Прогестерон безопасно используют при беременности уже более 50 лет (36). Американское общество репродуктивной медицины заявляет об отсутствии долгосрочных рисков при использовании прогестерона во время беременности (37). Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило прогестерону категорию Б при использовании во время беременности, в отличие от синтетических прогестинов (38).

**Таблица 1: Купирование действия мифепристона по сравнению с отчетным контрольным уровнем выживаемости в 25% при отсутствии лечения**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Все группы | 547 | 261 | 286 | 48% | <0,001 | 0,44−0,52 |
| Высокая доза орально | 31 | 21 | 10 | 68% | <0,001 | 0,51−0,84 |
| Внутримышечно, все группы | 125 | 80 | 45 | 64% | <0,001 | 0,56−0,72 |
| ВМ, 1 иньекция | 50 | 24 | 26 | 48% | <0,001 | 0,34−0,62 |
| ВМ, 2−5 иньекц. | 36 | 21 | 15 | 58% | <0,001 | 0,42−0,74 |
| ВМ, 6−8 иньекц. | 9 | 9 | 0 | 100% | <0,001 | 0,67−1 |
| ВМ, 9−10 иньекц. | 10 | 9 | 1 | 90% | <0,001 | 0,77−1,0 |
| ВМ, 11 или более иньекц. | 19 | 17 | 2 | 89% | <0,001 | 0,76−1,0 |
| Орально, все группы | 119 | 64 | 55 | 54% | <0,001 | 0,45−0,63 |
| Оральные капсулы вагинальное, все дозы | 156 | 61 | 95 | 39% | <0,001 | 0,31−0,47 |
| Вагинальные суппозитории | 34 | 11 | 23 | 32% | 0,161 | 0,17−0,48 |

Недавнее ретроспективное исследование бесплодия в группе женщин в Дании предположило возможное увеличение риска возникновения острого лимфобластного лейкоза и симпатической нейробластомы у детей, матери которых принимали прогестерон в течение трёх или более циклов (39). Тем не менее, популяция, страдающая бесплодием, рассмотренная в датском исследовании, принимавшая прогестерон и другие медикаменты в течение многих циклов, существенно отличается от нашей популяции фертильных женщин, принимавших прогестерон единоразово.

**Таблица 2: Акушерский срок по сравнению с уровнем купирования действия мифепристона**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 5 недель | 76 | 19 | 57 | 25% | 0,5 | 0,15−0,35 |
| 6 недель | 113 | 52 | 61 | 46% | <0,001 | 0,37−0,55 |
| 7 недель | 102 | 50 | 52 | 49% | <0,001 | 0,39−0,59 |
| 8 недель | 88 | 54 | 34 | 61% | <0,001 | 0,51−0,72 |
| 9 недель | 30 | 23 | 7 | 77% | <0,001 | 0,62−0,92 |

**Таблица 3: Врождённые пороки развития**

|  |  |
| --- | --- |
| Капиллярная дисплазия кожи | 1 |
| Билатеральное отсутствие пальца стопы | 1 |
| Одностороннее отсутствие двух пальцев руки | 1 |
| Киста сосудистых сплетений | 1 |
| Кистозная нефропатия | 1 |
| Односторонняя глухота | 1 |
| Сердечный шум | 1 |

**Тератогенность мифепристона**

Поскольку предыдущие исследования на людях немногочисленны, доступные сведения предполагают, что мифепристон не является тератогенным (4, 40, 41). Практический бюллетень Американского колледжа акушеров и гинекологов за март 2014 года заявляет об отсутствии доказательств о связи мифепристона с тератогенностью (42). Наши данные, отражающие самое большое количество младенцев, подвергшихся воздействию мифепристона при внутриутробном развитии, также свидетельствуют о том, что риск возникновения врождённых пороков развития среди женщин, купировавших абортивное действие мифепристона, не выше, чем в целом среди населения.

**Ограничения в исследовании**

Настоящее исследование ограничено тем, что не является рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием. Однако, плацебо-контролируемое исследование группы женщин, сожалеющих об аборте и желающих сохранить беременность, являлось бы неэтичным. Кроме того, хотя число вышедших из-под наблюдения женщин и небольшое, это могло повлиять на результаты. Также сбор некоторых данных был неполным.

Одним потенциально искажающим фактором является отбор живых эмбрионов с помощью УЗИ до применения первой дозы прогестерона. Возможно, что эмбрионы, живые на момент УЗИ, смогли бы выжить и без прогестероновой терапии. Однако, в наше исследование были включены также несколько женщин, начавших прогестероновую терапию до документального подтверждения жизни эмбриона на УЗИ. Несомненно, в данную группу попадали и те женщины, эмбрионы которых умерли до начала прогестероновой терапии. Включение таких женщин в исследование искусственно занижало бы уровень успешности прогестероновой терапии. Точное число женщин, прошедших или не прошедших ультразвуковое обследование до начала терапии, оказалось неизвестным для наших исследователей. Если бы ультразвуковое обследование было легкодоступным, было бы разумно сначала обязательно подтвердить или хотя бы проверить жизнеспособность эмбриона или плода до начала лечения во избежание приема прогестерона без надобности и для исключения внематочной беременности до начала прогестероновой терапии.

**Выводы**

Применение прогестерона для купирования действия мифепристона, являющегося конкурентным блокатором прогестероновых рецепторов, оказалось и безопасным, и эффективным. Прогестероновая терапия является биологически целесообразной, показавшей ранее свою эффективность на животных и подтвержденной данным исследованием серии случаев, продемонстрировавшим статистически значимую разницу в выживании между группами, прошедшими лечение, и историческими контрольными данными. Мифепристон оказывает эмбриоцидный и абортивный эффект, но не является тератогенным; прогестерон не вызывает врождённые пороки развития.

Основываясь на указанных новых данных, женщинам, желающим купировать действие мифепристона, могут быть предложены две целесообразные схемы лечения:

1. Микронизированный прогестерон (200 мг) по две капсулы перорально в возможно короткие сроки, затем по 2 капсулы 200 мг орально два раза в день в течение трёх дней, далее по 2 капсулы 200 мг ежедневно перед сном до конца первого триместра;

А также

2. Прогестерон 200 мг внутримышечно в возможно короткие сроки, затем 200 мг внутримышечно один раз в день на второй и третий день, затем через день − всего семь инъекций. Некоторые лечащие врачи могут порекомендовать продолжить курс внутримышечных инъекций, поскольку данная рекомендация основывается на сравнительно небольшом количестве случаев.

**Рекомендации для дальнейших исследований**

Мы предлагаем включить в дальнейшие исследования рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие дозы прогестерона и способы его применения, которые определят, какие способы применения, дозы и продолжительность прогестероновой терапии являются наиболее эффективными и оказывают наименьшую нагрузку на пациента.

Авторы выражают признательность Саре Литтлфилд за усердие в сборе и подготовке данных и помощь с организационными задачами.

**Список литературы**

1. Jones RK and Jerman J. Abortion incidence and service availability in the United States, 2014. Perspectives on Sexual and Reproductive Health, 2017, 49(1), DOI: 10.1363/psrh.12015.

2. Delgado G, Davenport M. Progesterone Use to Reverse the Effects of Mifepristone. Ann Pharmacother 2012;46. Published Online, 27 Nov 2012, theannals.com, DOI: 10.1345/aph.1R252.

3. Medication Guide, Mifeprix. www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm088643.pdf (accessed November 19, 2016).

4. Creinin, M, Gemzell Danielsson, K. Chapter 9, Medical abortion in early pregnancy, in Management of Unintended and Abnormal Pregnancy: Comprehensive Abortion Care. Published Online: 22 May 2009 DOI:10.1002/9781444313031.ch9.

5. Heikinheimo O, Kekkonen R, Lahteenmaki P. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogestins action. Contraception 2003;68:421-6.

6. Sarkar NN. Mifepristone: bioavailability, pharmacokinetics and use-effectiveness. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Bio; 2002;101:113-20.

7. Drug Bank Progesterone. http://www.drugbank.ca/drugs/DB00396 (accessed 2011 Oct 8).

8. Johannisson E, Oberholzer M, Swahn ML, Bygdeman M. Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU 486. Contraception 1989; 39: 103–107.

9. Schindler AM, Zanon P, Obradovic D, Wyss R, Graff P, Hermann WL. Early ultrastructural changes in RU-486-exposed decidua. Gynecol Obstet Invest 1985; 20: 62–67.

10. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 126–134.

11. Herrmann WL, Schindler AM, Wyss R, Bishof P. Effects of the antiprogesterone RU 486 in early pregnancy and during the menstrual cycle. In: Beaulieu EE, Siegel S, eds. The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. Plenum, New York, 1985: 259–262.

12. Ottander U, et al. A Putative Stimulatory Role of Progesterone Acting via Progesterone Receptors in the Steroidogenic Cells of the Human Corpus Luteum. Biology of Reproduction March 1, 2000 vol. 62 no. 3 655-663.

13. Yamabe, S; Katayana, K; Mochuzuki, M Folio endocrine. 65, 497-511, 1989. The Effects of RU486 and Progesterone on Luteal Function During Pregnancy.

14. http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/incomplete+abortion (accessed November 20, 2016).

15. Beaulieu EE. RU-486: An antiprogestin steroid with contragestive effect in women. In Baulieu EE,

Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. New York, Plenum, 1985. pp. 2-6.

16. Grossman D et al. Continuing pregnancy after mifepristone and “reversal” of first-trimester medical abortion: A systematic review, Contraception (2015) September 2015 Volume 92, Issue 3, pp. 206–211, DOI: 10.1016/j.contraception.2015.06.001).

17. Davenport M, Delgado G, Khauv V. Embryo survival after mifepristone: review of the literature. Issues in Law and Medicine 2017, 32 (1): 3-18.

18. Ylikorkala O, Alfthan H, Kääriäinen M, Rapeli T, Lähteenmäki P. Outpatient therapeutic abortion with mifepristone. Obstet Gynecol 1989;74:653-7.

19. Maria B, Chaneac M, Stampf F, Ulmann A. [Early pregnancy interruption using anantiprogesterone steroid: Mifepristone (RU 486)]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1988;17:1089-94.

20. Carol W, Klinger G. [Experiences with the antigestagen mifepristone (RU 486) in the interruption of early pregnancy]. Zentralbl Gynakol 1989;111:1325-8.

21. Somell C, Olund A. Induction of abortion in early pregnancy with mifepristone. Gynecol Obstet Invest 1990;29:13-5.

22. Kovacs L, Sas M, Resch BA, Ugocsai G, Swahn ML, Bygdeman M, Rowe PJ. Termination of very early pregnancy by RU 486–an antiprogestational compound. Contraception 1984;29:399-410.

23. Kovacs L, Termination of Very Early Pregnancy with Different Doses of RU-486: A Phase I Controlled Clinical Trial. In Beaulieu EE, Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp. 179-198. New York, Plenum, 1985.

24. Swahn ML. S. Cekan, G. Wang, V. Lundstom, and M. Bygdeman. In Beaulieu EE, Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp. 249-258. New York, Plenum, 1985.

25. Herrmann WL, Schindler AM, Wyss R, et al: Effects of the antiprogesterone RU 486 in early pregnancy and during the menstrual cycle. In Beaulieu EE, Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp. 179-198. New York, Plenum, 1985.

26. Herrmann W, Wyss R, Riondel A, Philibert D, Teutsch G, Sakiz E, Baulieu EE. [The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy]. Comptes Rendus Seances Acad Sci III. 1982 May 17;294(18):933-8. French.

27. Vervest HAM, Haspels AA, Preliminary results with antiprogesterone RU-486. (mifepristone) for interruption of early pregnancy. FertilSteril. 1985;44: 627-32.

28. Haspels AA Interruption of early pregnancy by the antiprogestational compound RU 486 In Beaulieu EE, Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp. 199-210, New York, Plenum, 1985.

29. Haspels AA. Interruption of early pregnancy by an anti-progestational compound, RU 486. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1985 Sep;20(3):169.

30. Cameron IT, Michie AF, Baird DT. Therapeutic abortion in early pregnancy with antiprogestogen RU486 alone or in combination with prostaglandin analogue (gemeprost). Contraception 1986;34:459-68.

31. Cameron IT, Baird DT. Early pregnancy termination: a comparison between vacuum aspiration and medical abortion using prostaglandin (16,16 dimethyl-trans-delta 2-PGE1 methyl ester) or the antiprogestogen RU 486. Br J Obstet Gynaecol. 1988 Mar; 95(3):271-6.

32. Elia D. Clinical study of RU 486 in early pregnancy In Beaulieu EE, Siegel S (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp. 211-220. New York, Plenum, 1985.

33. Spitz IM, Bardin W, Benton L, Robbins A, et al. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol. N Engl J Med 1998;338:1241-7. DOI: 0.1056/NEJM199804303381801.

34. CDC MMWR January 11, 2008 / 57(01);1-5.

35. Preterm Birth. http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm (accessed December 7, 2016).

36. Dante G, Vaccaro V, Facchinetti. Use of progestogens in early pregnancy. Facts, Views and Vision. ObGyn. 2013 5(1): 66-71.

37. Progesterone. https://www.asrm.org/detail.aspx?id=1881(accessed December 3, 2016).

38. Progesterone package insert. https://www.drugs.com/pro/progesterone-capsule.html. (accessed December, 3, 2016).

39. Hargreave M, et al. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children–a nationwide population-based cohort study in Denmark. Int. J. Cancer: 136, 1931–1939 (2015).

40. Bernard N, Elefant E, Carlier P, Tebacher M, Barjhoux CE, Bos-Thompson MA, Amar E, Descotes J, Vial T. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. BJOG. 2013 Apr;120(5):568-74. DOI: 10.1111/1471-0528.12147. Epub 2013 Jan.

41. Regine Sitruk-Ware a, Angela Davey , Edouard Sakiz. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. The Lancet, Volume 352, Issue 9124, Page 323, 25 July 1998.

42. Medical Management of First Trimester Abortion. ACOG Practice Bulletin 143 March 2014, reaffirmed 2016.

http://peredumala.ru/avtory-metodiki/issledovanie-ostanovka-aborta-miferiston-progesteron/