

Prekinitev nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom po enajstem tednu nosečnosti

Termination of pregnancy with mifepristone and misoprostol after the 11th week of pregnancy

Nataša Vrhkar, Barbara Šajina Stritar, Nataša Tul

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Nataša Tul, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Ginekološka klinika
Klinični oddelek za perinatologijo
Štajmerjeva 3
1000 Ljubljana
e-naslov: natasa.tul@guest.arnes.si

Ključne besede:

prekinitev nosečnosti, medicinska indikacija, mifepriston, misoprostol

Key words:

termination of pregnancy, medical indication, mifepristone, misoprostol

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 193–204

Izvleček

Izhodišča: Število umetnih prekinitev nosečnosti (UPN) po 11. tednu narašča, zlasti zaradi napredka prenatalne diagnostike. Metode za UPN morajo biti varne, učinkovite in za nosečnice čim bolj sprejemljive. V letu 2007 smo na Kliničnem oddelku za perinatologijo uvedli UPN z mifepristonom in misoprostolom (MI-MI). S prispevkom želimo prikazati učinkovitost in varnost metode za UPN po 11. tednu nosečnosti.

Metode: V raziskavo smo vključili vse nosečnice, pri katerih je bilo po 11. tednu potrebno opraviti UPN z MI-MI zaradi medicinskega vzroka. Nosečnice so 36–48 ur potem, ko so dobile mifepriston v odmerku 200 mg per os, prejele še misoprostol v odmerku 800 µg vaginalno, nato pa misoprostol v odmerku 400 µg bukalno do UPN. Če se posteljica ni izločila spontano, smo uporabili uterotonike, nato pa smo se pri vsakem primeru posebej odločili za odstranitev zaostale posteljice s kirurško metodo. Pred odpustom in 2–3 tedne po UPN smo vsem preiskovankam napravili ultrazvočno preiskavo maternične votline.

Rezultati: V raziskavo smo vključili 174 nosečnic. Povprečna višina nosečnosti je bila 17,2 tedna (11–33 tednov). Za 58 nosečnic (33 %) je bila to prva nosečnost. Pri 173 (99,4 %) ženskah je bila metoda uspešna. Povprečen čas od začetka postopka do prekinitve nosečnosti je znašal 47,3 ur (13,8–168 ur). V povprečju so bile hospitalizirane 36,1 ur (25,0–161,5 ur). Pri 46 (26 %) ženskah smo po UPN napravili kirurško abrazijo.

Zaključki: Raziskava je pokazala, da je postopek z mifepristonom in misoprostolom učinkovita in varna metoda UPN.

Abstract

Background: The frequency of terminations of pregnancy (TOP) after the 11th week has been increasing, especially on the account of improvements in prenatal diagnostics. Therefore the methods used for TOP should be safe, efficient and acceptable for pregnant women. The new method for TOP with mifepristone and misoprostol (MI-MI) was introduced at the Division of Perinatology in 2007. The purpose of this study is to present the efficacy and safety of the method for termination of mid-trimester pregnancy.

Methods: All women requiring TOP with MI-MI for medical reasons were included in the study. They received 200 mg of mifepristone orally, 36–48 hours later 800 µg of misoprostol vaginally, followed by 400 µg buccally until the TOP. If placenta was retained, uterotonics were applied, and a decision was made whether to evacuate the uterus surgically. Before the discharge from hospital and 2–3 weeks after TOP we performed an ultrasound examination of the uterus.

Results: A total of 174 women were enrolled in the study. The mean gestational age was 17.2 weeks (11–33 weeks). For 58 (33 %) women this was their first pregnancy. The method was successful in 173 (99.4 %) cases. The average time interval from the beginning of the procedure till TOP was 47.3 hours (13.8–168 hours). The average duration of hospital stay was 36.1 hours (25.0–61.5 hours). In 46 (26 %) cases surgical evacuation of the uterus after TOP was performed.

Conclusions: We may conclude that TOP with mifepristone and misoprostol is efficient and safe.

Prispelo: 1. apr. 2011,
Sprejeto: 5. sept. 2011

Uvod

V Svetovni zdravstveni organizaciji ocenjujejo, da so leta 2003 na svetu opravili 42 milijonov splavov,¹ od tega 10–15 % v drugem trimesečju.² Leta 2009 je bilo v Sloveniji po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije 21.422 porodov,³ 913 spontanih splavov (10,2 % \geq 13. tednu nosečnosti) in 4.653 dovoljenih splavov (4,5 % \geq 13. tednu nosečnosti).⁴ V razvitem svetu⁵ in pri nas narašča število prekinitev nosečnosti v drugem in tretjem trimesečju (Slika 1).⁶

Najpogostejši vzroki za umetno prekinitev nosečnosti (UPN) na Kliničnem oddelku za perinatologijo (KOP) Ginekološke klinike UKC Ljubljana so strukturne razvojne nepravilnosti plodov (RNP), sledijo kromosomske nepravilnosti⁷, intrauterina smrt ploda (MFIU) in spontani prezgodnji razpok plodovih ovojev pred 24. tednom nosečnosti (PPROM), ko je preživetje ploda redko oziroma je pri preživetju veliko tveganje za trajno prizadetost otroka.

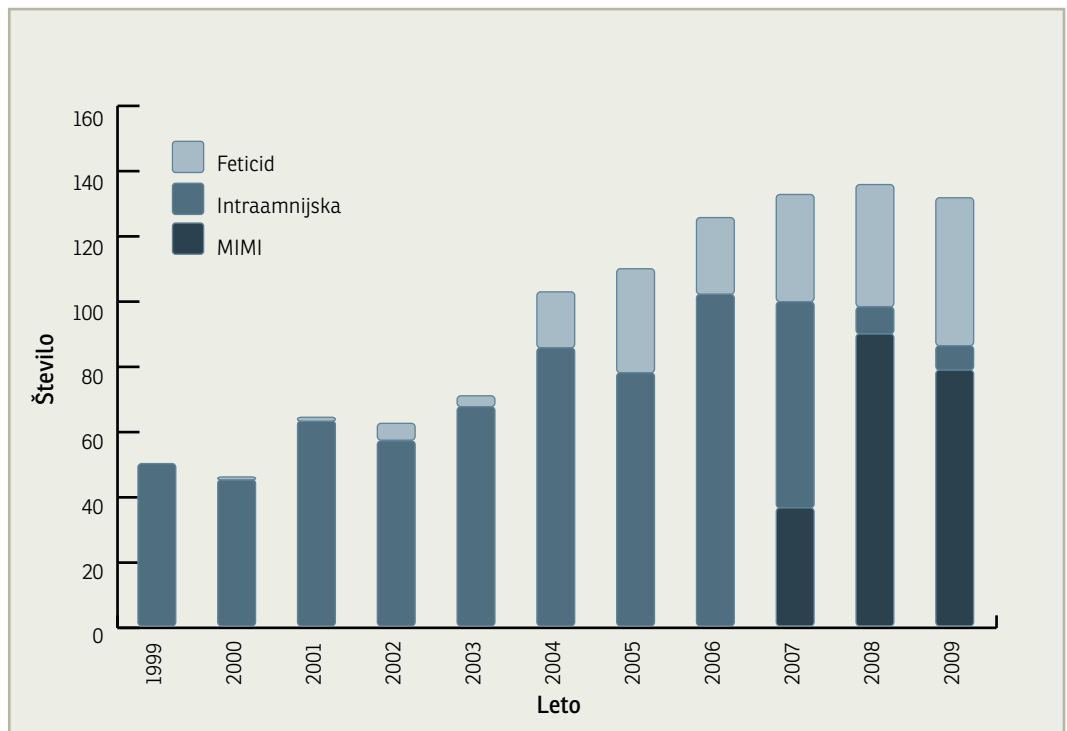
Načini prekinitve nosečnosti so različni. Razlikujemo med kirurškimi in medikamentoznimi tehnikami, ki jih lahko medsebojno kombiniramo. Vsaka tehnika ima svoje prednosti in pomanjkljivosti, indikacije in kontraindikacije.⁶

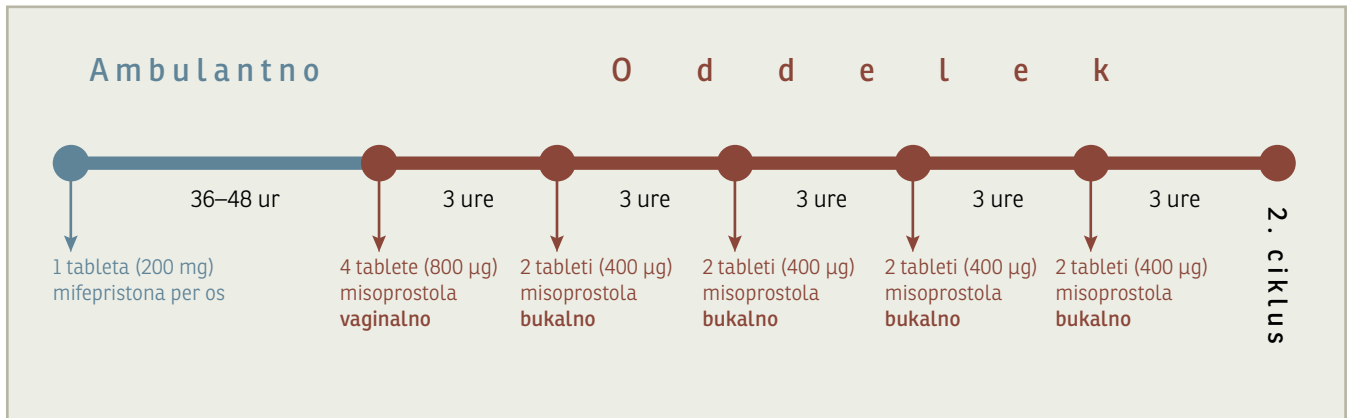
Na KOP smo do leta 2007 večino nosečnosti prekinjali z intraamnijskim, še pred tem pa z intramuskularnim vbrizganjem prostaglandina F_{2 α} – karboprosta. Postopek intraamnijskega vbrizgavanja zdravila mora opraviti zdravnik subspecialist. Stranski učinki karboprosta so po naših kliničnih izkušnjah pogosti in neprijetni (hude bolečine, driska, slabost, bruhanje), zato moramo pogosto uporabiti tudi analgetike in antiemetike. Po splavu ali porodu je vedno potrebna kirurška abrazija maternične votline, saj se pri prekinitvi s karboprostom posteljica praviloma ne izloči v celoti.⁸

Medikamentno – z zelišči – so neželene nosečnosti prekinjali že v antičnih časih, prekinjanje z mifepristonom in misoprostolom (MI-MI) pa so prvič opisali leta 1991.⁹

Mifepriston je antiprogesteron in povzroča odstopanje trofoblasta od decidue. Ob tem se sproščajo prostaglandini, maternični vrat se zmehta¹⁰, poveča se krčljivost maternice in njena občutljivost na prostaglandine.¹¹ Uporablja se za postkoitalno kontracepcijo, za dozorevanje materničnega vratu in indukcijo poroda, zdravljenje miomov, endometrioze, Cushingove bolezni, raka dojke in glavkoma. Mifepriston ni uspešen pri zdravljenju zunajmaternične nosečnosti, verjetno zato, ker imajo jajcevodi pre-

Slika 1: Umetne prekinitve nosečnosti na Kliničnem oddelku za perinatologijo UKC Ljubljana v obdobju 1999–2009. V stolpcih so shematsko prikazani deleži prekinitve nosečnosti s feticidom, z intraamnijskim dajanjem prostaglandina F_{2 α} ter z uporabo mifepristona in misoprostola (MI-MI) po letih 1999–2009.⁶





Slika 2: Prvi cikel umetne prekinitve nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom s časovnimi intervali in z odmerki zdravil.

malo progesteronskih receptorjev.¹⁰ Možni stranski učinki ob uporabi mifepristona so slabost, bruhanje, glavobol, omotica, utrujenost, bolečine v trebuhu ali križu, krvavitve iz rodil in driska.¹²

Misoprostol je analog prostaglandina E₁ in so ga sprva uporabljali za zdravljenje želodčnih razjed. Povzroča pa tudi zorenje materničnega vratu in je uterotonik, zato ga uporabljamo tudi v ginekologiji in porodništvu.^{13,14} Je poceni in stabilen na sobni temperaturi.¹⁴ Stranski učinki pri uporabi misoprostola so slabost, bruhanje, driska, prehodno povišana telesna temperatura, mrzlica in bolečine v trebuhu.^{13,15} Za UPN zaradi njunega sinergističnega delovanja pogosto uporabljamo kombinacijo misoprostola z mifepristonom. Tako je za UPN mogoče uporabiti nižje odmerke misoprostola, metoda pa je učinkovita z relativno malo stranskimi učinki in krajšim potrebnim časom od začetka do konca UPN.^{6,10,16,17}

Pri UPN z MI-MI ni potrebno opravljati rutinske kirurške abrazije maternične votline.^{6,18} Po podatkih iz literature je kirurška izpraznitev vsebine maternične votline potrebna v 8–11 %, ¹⁹⁻²¹ kirurško posredovanje po UPN pa je po nekaterih navedbah potrebno celo pri 33 %.²²

Od maja 2007 za prekinitve nosečnosti na KOP najpogosteje uporabljamo medikamentno prekinitve nosečnosti z MI-MI. Postopek smo uspešno uvedli v okviru terciarnega projekta »Vpeljava novega načina za medikamentno prekinitve nosečnosti v drugem trimesečju zaradi nepravilnosti pri plodu ali pri zadržanem splavu«. Projekt smo zaključili leta 2009. V prispevku bomo prvič predstavili rezultate tega projekta in opisali

naše izkušnje z UPN z MI-MI po 11. tednu nosečnosti zaradi medicinskih indikacij.

Metode

V raziskavo smo vključili vse nosečnice, ki so bile od 16. 5. 2007 do 27. 2. 2009 sprejete na KOP za UPN z MI-MI zaradi medicinskega vzroka.

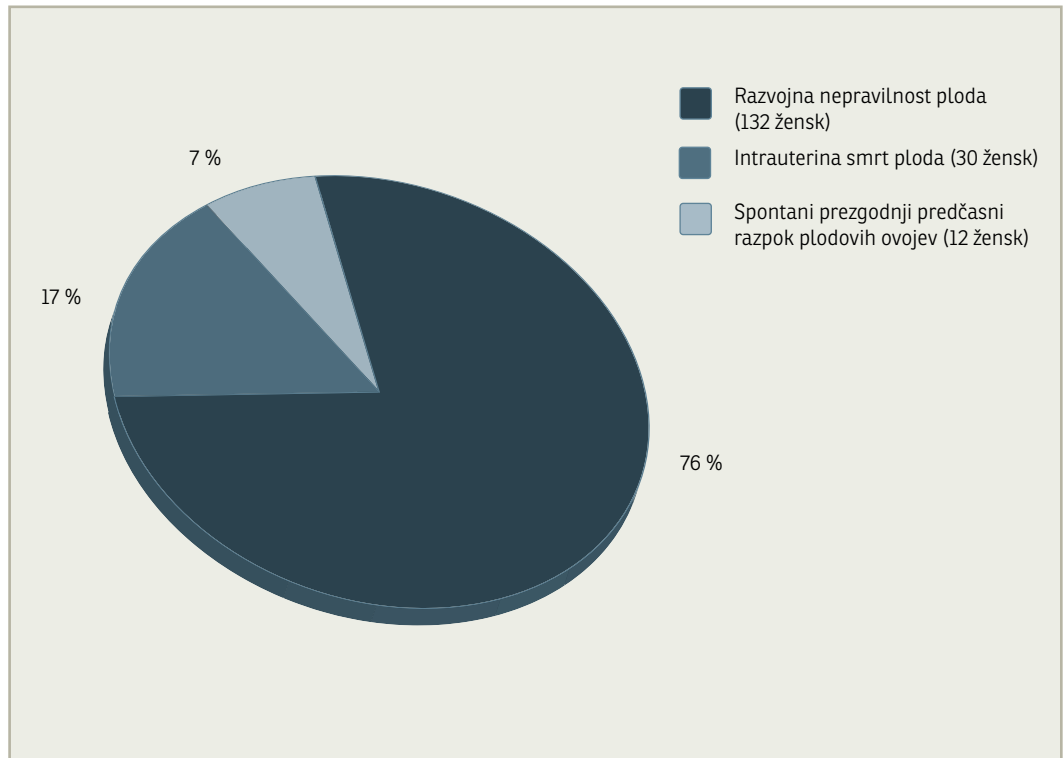
V raziskavo nismo vključili nosečnic, ki so se za UPN odločile iz osebnih razlogov. Kontraindikacije za postopek so bile: alergija na mifepriston ali misoprostol, sum na zunajmaternično nosečnost, težka oblika astme, slabo delovanje ledvic ali jeter, porfirija, maligna hipertenzija, Raynaudov fenomen in Crohnova bolezen.

Vsem nosečnicam, ki so se za UPN odločile zaradi RNP, sta prošnja za UPN odobrili Komisija za UPN prve stopnje in Komisija za strokovno-etična vprašanja Ginekološke klinike UKC Ljubljana.^{23,24} Nosečnice so se pred UPN z MI-MI udeležile posveta pri zdravniku, ki jim je izčrpno razložil potek postopka ter njegove morebitne zaplete in stranske učinke. Posebej smo poudarili, da je po pričetku postopka – ne glede na njegovo uspešnost – nosečnost potrebno prekiniti zaradi potencialno škodljivih vplivov mifepristona in/ali misoprostola na plod. Pri vseh ženskah, ki so bile noseče 22 tednov ali dlje, smo pred UPN napravili feticid z vbrižganjem kalijevega klorida v plodovo srce.

Postopek UPN z MI-MI smo povzeli po smernicah ustanove Royal College of Obstetrics and Gynaecology.¹⁸

Nosečnice so ambulantno dobile mifepriston v odmerku 200 mg per os. Čez 36–48 ur smo jih sprejeli na oddelek, kjer so

Slika 3: Indikacije za UPN z MI-MI v absolutnih številkah in deležih (%) pri 174 obravnavanih nosečnicah.



po merjenju krvnega tlaka, telesne temperature ter ginekološkem pregledu prejele misoprostol v odmerku 800 µg vaginalno (po 2 tableti v stranska forniksa vagine). Če po 3 urah ni prišlo do UPN, so prejele misoprostol v odmerku 400 µg bukalno (2 tableti). Odmerke 400 µg misoprostola bukalno smo do UPN dajali na 3 ure do skupno štirikrat (Slika 2).

Če v 15 urah po prvi vložitvi tablet misoprostola ni prišlo do UPN, smo po ponovnih meritvah vitalnih funkcij ter ginekološkem pregledu pričeli z drugim ciklom postopka. Nosečnice so na oddelku prejele mifepriston v odmerku 200 mg per os. Čez 12 ur so prejele misoprostol v odmerku 800 µg vaginalno. Nadaljnji postopek je bil enak kot v prvem ciklu.

V posameznih primerih je lečeči zdravnik postopek UPN z MI-MI individualno prilagodil tako, da nosečnica ni prejela mifepristona, ampak samo misoprostol vaginalno in/ali bukalno.

Med postopkom UPN smo bolečine lajšali z analgetiki (paracetamol, petidin, tramadol) in s spazmolitiki (butilskopolamin), povišano telesno temperaturo in mrzlico pa s paracetamolom.

Ob primernem ginekološkem statusu oz. v primeru splava/poroda smo nosečnice premestili v porodni blok. V primeru močne krvavitve ali težjih motenj vitalnih funkcij smo jih v porodni blok premestili takoj. Večinoma so nosečnice do višine nosečnosti 21 tednov in 6/7 splavile na oddelku, nato pa smo jih premestili v porodni blok.

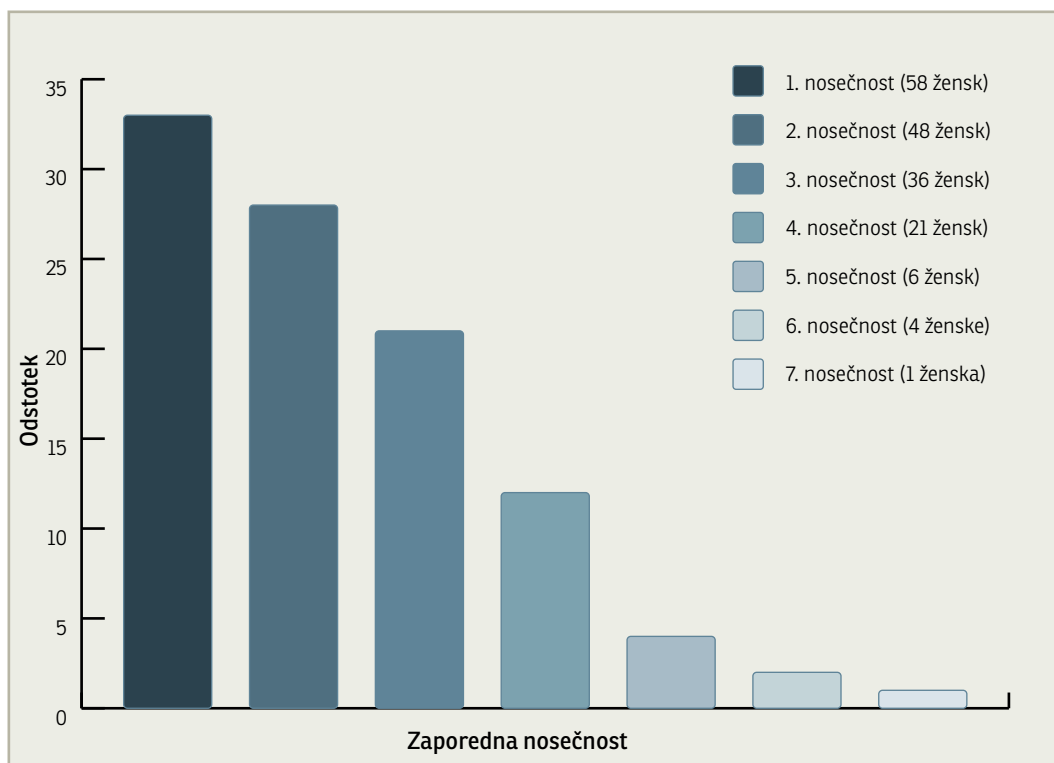
V porodnem bloku sta nosečnico pregledala zdravnik in babica ter izpeljala splav oz. porod do konca. Po UPN je plod in posteljico pregledal zdravnik. Pri defektni/zaostali posteljici brez večje krvavitve iz rodil smo počakali dve uri. Če se posteljica ni izločila spontano, smo dali uterotonike, nato smo se pri vsakem primeru posebej odločali glede odstranitve zaostale posteljice s kirurško abrazijo ali iztipanjem maternične votline. Ob klinično močnejši krvavitvi smo ukrepali takoj.

Po UPN smo fetalno smrt prijavili ter vpisali v knjigo splavov oz. porodov. Plod in posteljico smo poslali na pregled h kliničnemu genetiku in k patologu.

Nosečnico smo 3 ure po UPN premestili na oddelek.

Če je nadaljnje zdravljenje potekalo brez zapletov, smo bolnico odpustili dan po UPN

Slika 4: Zaporedna nosečnost absolutno in v deležu (%) pri 174 obravnavanih nosečnicah.



s KOP. Pred odpustom in 2–3 tedne po njem smo napravili ultrazvočno preiskavo maternične votline.

Pri vseh Rh D-negativnih nosečnicah smo napravili indirektni Coombsov test in glede na izvid vbrizgali humani imunoglobulin anti-D.

Dokumentirali smo starost nosečnic, višino nosečnosti ob UPN, indikacije za UPN, zaporedno nosečnost, število prejšnjih porodov ter carskih rezov pri posamezni nosečnici, vitalne znake in ginekološki status nosečnic. Zapisovali smo si datum, čas in način dajanja mifepristona in misoprostola, odmerek uporabljenega mifepristona in misoprostola, pojavnost stranskih učinkov po mifepristonu in misoprostolu, pogostost uporabe in količino uporabljenih zdravil za lajšanje stranskih učinkov v postopku UPN z MI-MI. Beležili smo datum in čas ekspanzije ploda ter posteljice, način izločitve posteljice in količino skupne krvavitve kot $<$ ali \geq od 500 ml. Dokumentirali smo datum in čas sprejema na oddelek ter datum in čas odpusta z oddelka. Ob ultrazvočni (UZ) preiskavi maternične votline pred odpustom in 2–3 tednih po njem smo beležili največjo širino maternične votline v anteroposteriornem premeru na vzdolžnem preseku mater-

nice, opisali vsebino maternične votline kot hipoeohogeno, hipereohogeno ali z mešanimi odboji ter tudi morebitne posebnosti.

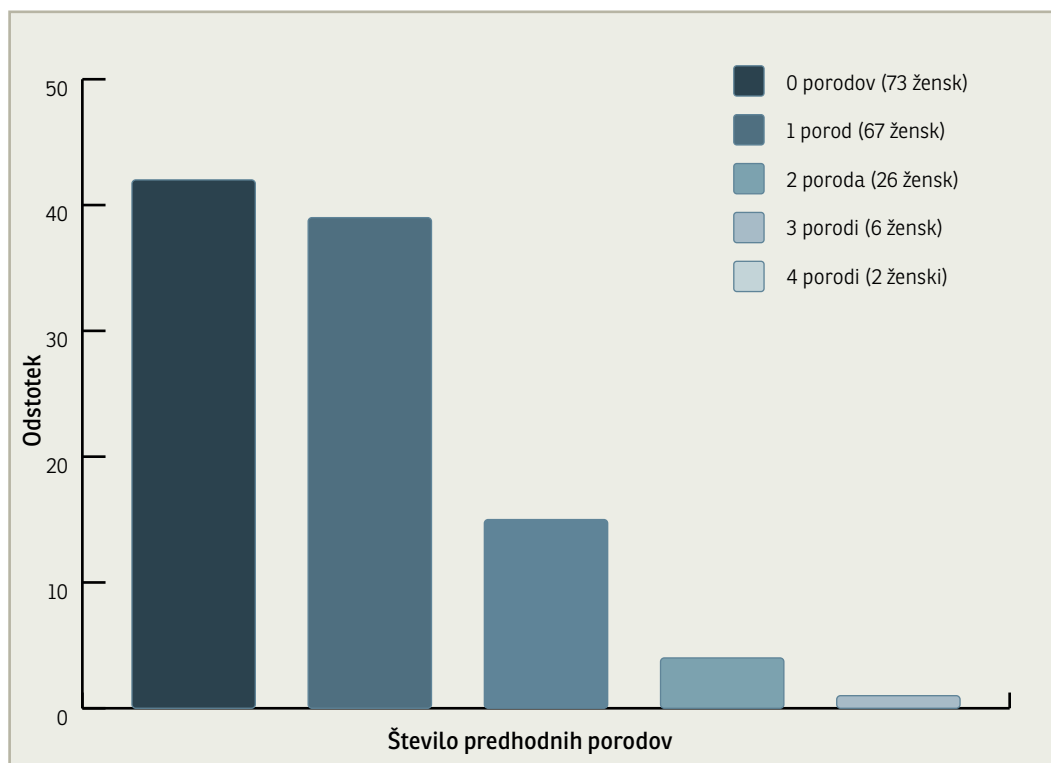
Pri analizi rezultatov smo nosečnice razdelili v skupine glede na višino nosečnosti, indikacijo (RNP, MFIU, PPRM) in število predhodnih nosečnosti oz. porodov. Glede na višino nosečnosti smo jih razdelili v skupine 11.–16. teden nosečnosti, 17.–22. teden nosečnosti in 22 tednov nosečnosti in več.

Metodo UPN z MI-MI smo ocenili kot uspešno, če je med postopkom prišlo do ekspanzije ploda. Postopek smo ocenili kot neuspešen, če z MI-MI nismo dosegli ekspanzije ploda. Ocenjevali smo tudi čas, potreben za UPN, ter čas hospitalizacije.

Varnost metode smo ocenjevali z oceno stranskih učinkov mifepristona in misoprostola, količino krvavitve, pojavnostjo zapletov med postopkom in po odpustu s KOP. Morebitno vnetje smo ugotavljali s prisotnostjo kliničnih in laboratorijskih kazalnikov vnetja.

Podatke smo analizirali s programom SPSS, verzija 18.

Slika 5: Število predhodnih porodov absolutno in v deležu (%) pri 174 obravnavanih nosečnicah.



Rezultati

V raziskavo smo vključili 174 nosečnic. Nobena od povabljenih nosečnic ni odklonila sodelovanja v raziskavi ali med raziskavo izstopila iz postopka, pri nobeni tudi ni bilo kontraindikacij za UPN z MI-MI.

Indikacije za UPN smo razdelili v tri kategorije: RNP, MFIU ter PPROM do 24. tedna nosečnosti (Slika 3).

Povprečna višina nosečnosti ob UPN je bila 17,2 tedna (11–33 tednov). Pri RNP je bila povprečna višina nosečnosti 16,5 tedna (11–23 tednov), pri MFIU 19,7 tedna (12–33 tednov), pri PPROM pa 18,8 tedna (15–22 tednov).

Povprečna starost obravnavanih nosečnic je bila 31,9 let (20–44 let), pri ženskah z RNP 32 let (20–43 let), pri ženskah z MFIU 32,4 let (25–44 let) in pri ženskah s PPROM 28,8 let (24–37 let).

Za 58 nosečnic (33 %) je bila to prva nosečnost (Slika 4), 73 nosečnic (42 %) pa še ni rodilo (Slika 5).

Sedem (4,1 %) od 169 nosečnic, ki so prejele mifepriston, je splavilo/rodilo še pred prejemanjem misoprostola. Tri izmed teh še niso rodile, ena je rodila enkrat in tri dvakrat. Pri petih je bila indikacija za UPN MFIU, pri dveh pa PPROM. Povprečna vi-

šina nosečnosti pri MFIU je bila 19,8 tedna (12–33 tednov), pri PPROM 20 tednov (18–20 tednov).

Od 169 je 162 (95,9 %) nosečnic po mifepristonu prejelo misoprostol po shemi.

V desetih primerih (5,9 %) je bil prvi cikel neuspešen; osem izmed njih ni rodilo še nikoli, dve sta rodili enkrat. Povprečna višina nosečnosti je bila 17,6 tedna, najnižja 12 tednov in najvišja 22 tednov. Pri devetih je bil uspešen drugi cikel, pri eni nosečnici pri nosečnosti 21 tednov, ki je že imela predhodni carski rez, ni prišlo do splava po dveh opravljenih ciklih, zato smo se odločili za UPN z intraamnijskim vbrizganjem karboprostu v odmerku 1 mg, po splavu pa je bila potrebna abrazija maternične votline.

Povprečna višina nosečnosti pri UPN po MI-MI je bila 17 tednov (11–28 tednov). Povprečna višina nosečnosti pri RNP je bila 16,5 tedna (11–23 tednov), pri MFIU 19,5 tedna (12–28 tednov), pri PPROM je bila 18,6 tedna (15–22 tednov).

Povprečni uporabljeni odmerek misoprostola je bil 1,44 mg (najmanj 0,8 mg in največ 4,8 mg). V Tabelah 1–4 prikazujemo uporabljene odmerke misoprostola glede na zaporedno nosečnost, število predhodnih

Tabela 1: Povprečni, najnižji in najvišji odmerek misoprostola, potrebnega za umetno prekinitev nosečnosti, glede na zaporedno nosečnost.

Zaporedna nosečnost (število/delež nosečnic %)	1 (55/34)	2 (43/26,5)	3 (33/20,4)	4 (21/13,0)	5 (5/3,1)	6 (4/2,5)	7 (1/0,6)
Povprečni odmerek (mg)	1,7	1,4	1,4	1,2	1,5	1,0	1,2
Najnižji odmerek (mg)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,2
Najvišji odmerek (mg)	4,8	4,8	2,4	2	4,8	1,2	1,2

Tabela 2: Povprečni, najnižji in najvišji odmerek misoprostola, potrebnega za umetno prekinitev nosečnosti, glede na število predhodnih porodov.

Predhodni porodi (število / delež nosečnic %)	0 (69/42,6)	1 (63/38,9)	2 (22/13,6)	3 (6/3,7)	4 (2/1,2)
Povprečni odmerek (mg)	1,6	1,3	1,3	1,2	1,2
Najnižji odmerek (mg)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Najvišji odmerek (mg)	4,8	4,8	1,2	1,2	1,2

Tabela 3: Povprečni, najnižji in najvišji odmerek misoprostola, potrebnega za umetno prekinitev nosečnosti, glede na višino nosečnosti v intervalih.

Višina nosečnosti po intervalih (število/delež nosečnic %)	Povprečni odmerek (mg)	Najnižji odmerek (mg)	Najvišji odmerek (mg)
11–16 tednov (78/48,2)	1,3	0,8	4,8
17–22 tednov (80/49,4)	1,6	0,8	4,8
Več kot 22 tednov (4/2,5)	1	0,8	1,6
Skupaj (162/100)	1,4	0,8	4,8

Tabela 4: Povprečni, najnižji in najvišji odmerek misoprostola, potrebnega za umetno prekinitev nosečnosti, glede na indikacijo za umetno prekinitev nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom.

Indikacija (število / delež %)	Povprečni odmerek (mg)	Najnižji odmerek (mg)	Najvišji odmerek (mg)
RNP (131/80,1)	1,5	0,8	4,8
MFIU (22/13,6)	1,3	0,8	4,8
PPROM (9/5,6)	1,1	0,8	1,2
Skupaj (162/100)	1,4	0,8	12

RNP: razvojna nepravilnost ploda

MFIU: intrauterina smrt ploda

PPROM: spontani prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev

porodov, višino nosečnosti po intervalih in indikacijo za UPN.

Brez stranskih učinkov po mifepristonu je bilo 101 (60 %) žensk od 169, ki so prejele mifepriston (Slika 6). Brez stranskih učinkov po misoprostolu je bilo 98 (59 %) žensk od 162, ki so prejele misoprostol (Slika 7).

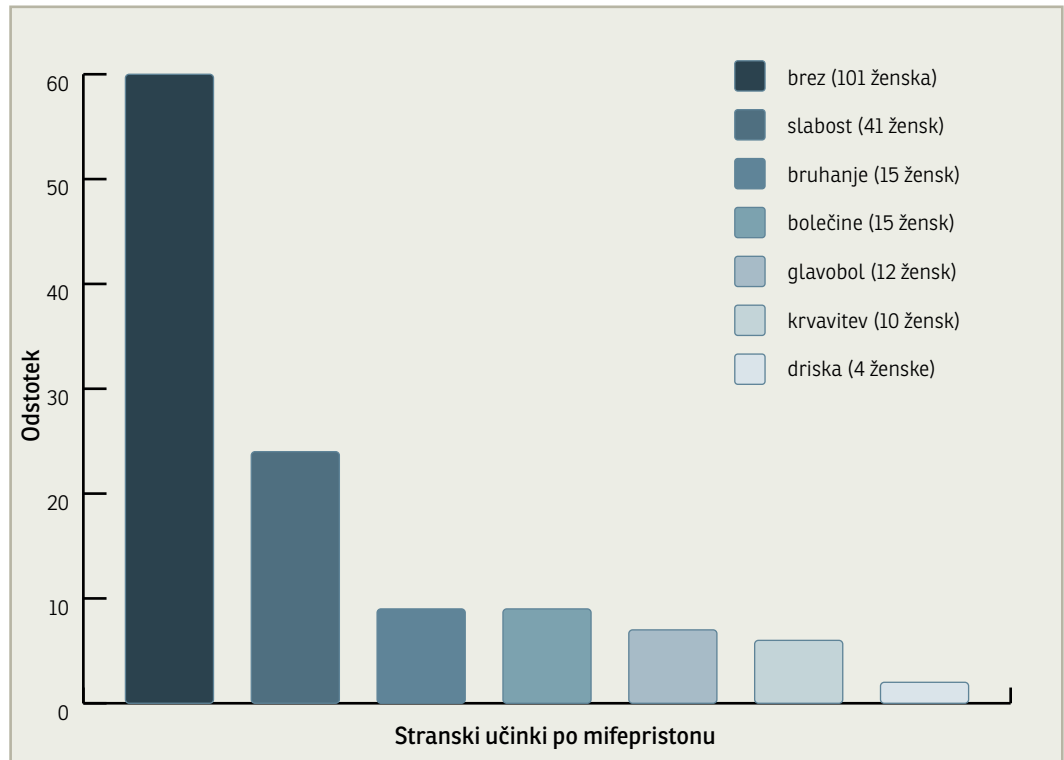
Dvainsedemdeset (44,4 %) žensk v postopku UPN z MI-MI analgetika ni potrebo-

valo, ostale pa so prejele enega od treh analgetikov (Tabela 5).

Postopek UPN z MI-MI je bil uspešen pri 173 (99,5 %) žensk. V prvem ciklu postopka je prišlo do UPN pri 164 (94,3 %) ženskah, v drugem ciklu pa pri 9 (5,2 %) ženskah. Postopek je bil neuspešen pri 1 (0,5 %) ženski.

Povprečen čas od dajanja mifepristona do UPN pri 169 ženskah, ki so prejele mife-

Slika 6: Število in delež bolnic brez stranskih učinkov in s posameznimi stranskimi učinki (slabost, bruhanje, bolečine, glavobol, krvavitev, driska) po prejemu mifepristona pri 169 nosečnicah, ki so prejele mifepriston.



priston, je bil 47,3 ur (13,8–168 ur). Pri treh nosečnicah je bil čas od začetka postopka do UPN daljši od 3 dni. Pri eni (stanje po enem carskem rezu, v nosečnosti 21 tednov) ni prišlo do splava po dveh opravljenih ciklih z MI-MI, zato smo se odločili za UPN z intraamnijskim vbrizganjem karpoprosta v odmerku 1 mg. Čas od začetka postopka do UPN je bil pri tej bolnici 7 dni. Pri drugih dveh nosečnicah je bil uspešen drugi postopek UPN z MI-MI. Od začetka postopka do UPN je preteklo 3,5 oz. 3,1 dni.

Povprečni čas od prvega dajanja misoprostola do UPN pri 162 ženskah, ki so prejele mifepriston in misoprostol, je bil 8,6 ur (1,3–124,7 ur). Pri 122 (75,3 %) teh žensk je prišlo do UPN v 9 urah po prvem prejemu misoprostola.

Pri petih nosečnicah smo postopek UPN prilagodili tako, da niso prejele mifepristona, ampak samo misoprostol po opisani shemi. Ta postopek smo uporabili pri dveh nosečnicah, pri katerih smo UPN pričeli z intraamnijskim vbrizganjem karpoprosta (drugorodnica z MFIU v 20. tednu nosečnosti in prvorodnica z RNP v 22. tednu nosečnosti) in pri tretjerodnici z MFIU v 22. tednu nosečnosti. Pri dveh nosečnicah – drugorodnici s PPROM v 19. tednu noseč-

nosti in drugorodnici z MFIU v 19. tednu ter s skrajšanim materničnim vratom – smo dali misoprostol le subbukalno. Pri vseh petih je bila UPN uspešna z največ štirimi cikli misoprostola. V povprečju so splavile v 7,5 urah (1,8–14,3 ur).

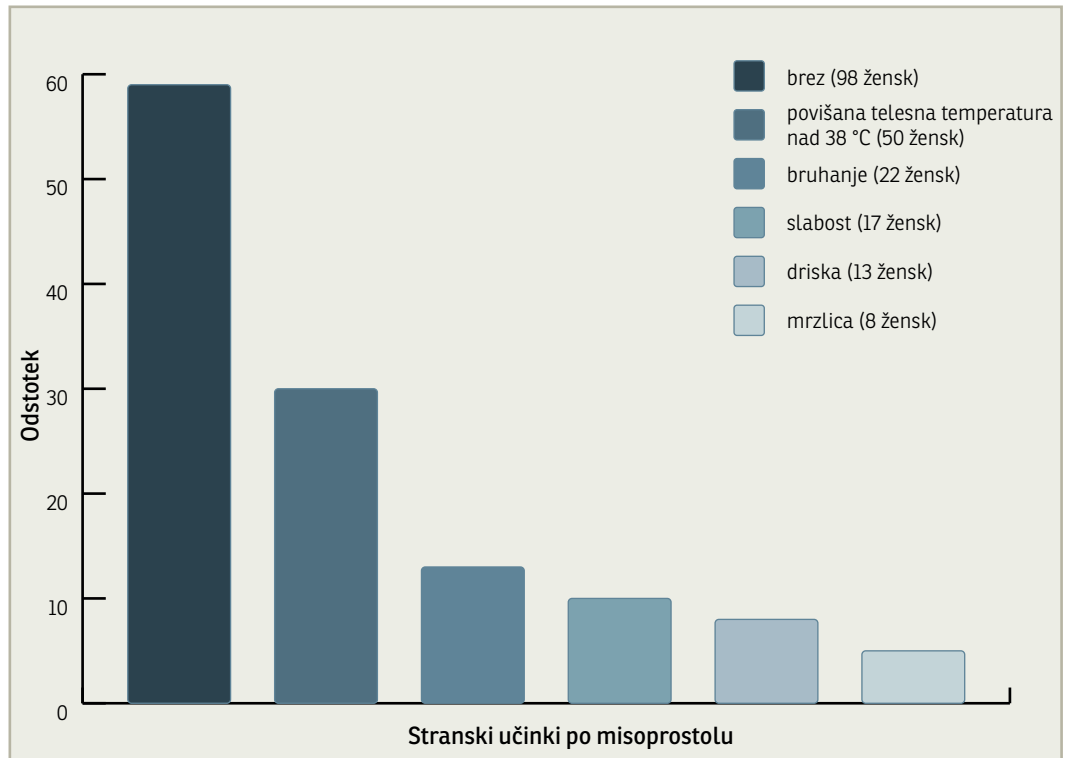
Povprečen čas od sprejema na KOP do odpusta zaradi UPN z MI-MI je bil 36,1 ur (25,0–161,5 ur). Ena od sedmih žensk, ki so splavile po mifepristonu še pred časom za dajanje misoprostola, ni bila hospitalizirana.

Krvavitev v postopku UPN smo beležili kot < ali ≥ od 500 ml. Od 174 obravnavanih žensk je bila pri 162 (95,5 %) žensk krvavitev < 500 ml, pri 5 (3 %) ≥ 500 ml, za 2 ženski pa nimamo podatka.

Po UPN z MI-MI smo opravili abrazijo maternične votline v 46 (26,4 %) primerih. Pri 37 (21,3 %) ženskah smo abrazijo napravili v prvih 3 urah po UPN, pri 4 (2,3 %) pa v 24 urah po UPN. Pri 5 (2,9 %) ženskah smo abrazijo maternične votline napravili po odpustu s KOP, štirikrat zaradi zaostalih delov posteljice v maternični votlini in enkrat zaradi krvavitve.

Pred odpustom smo z ultrazvočno preiskavo izmerili povprečno širino maternične votline v anteroposteriornem premeru na vzdolžnem preseku maternice, ki je v pov-

Slika 7: Število in delež bolnic brez stranskih učinkov in s posameznimi stranskimi učinki (povišana telesna temperatura, bruhanje, slabost, driska, mrzlica) po misoprostolu pri 165 ženskah, ki so prejele misoprostol.



prečju znašala 15,2 mm (2,5–38 mm). Po 2–3 tednih po UPN z MI-MI pa je bila povprečna širina 9,5 mm (1–58 mm).

V raziskavi je bilo sedem žensk, ki so imele predhodni carski rez; pet enkrat in dve dvakrat. Pri eni nosečnici (stanje po enem carskem rezu, noseča 21 tednov) ni prišlo do splava po dveh opravljenih ciklih z MI-MI, zato smo se odločili za UPN z intraamnijskim vbrizganjem karboprostu v odmerku 1 mg, potrebna je bila abrazija maternične votline. Skupno sta bili pri ženskah s predhodnim carskim rezom napravljeni dve abraziji (druga pri ženski po enem carskem rezu, noseči 13 tednov). Pri ostalih nosečnicah s predhodnim carskim rezom ni bilo zapletov.

Od zapletov po odpustu je bila petkrat potrebna abrazija maternične votline (štirikrat zaradi zaostalih delov posteljice v maternični votlini, enkrat zaradi krvavitve), pri eni ženski se je razvil endometritis, pri eni pa so histeroskopsko odstranili placentarni polip. Pri teh ženskah je bila z UZ izmerjena povprečna širina maternične votline v AP premeru na vzdolžnem preseku maternice pred odpustom 27,3 mm (12–38 mm).

Razpravljanje

Naše izkušnje z medikamentnimi prekinitvami nosečnosti z MI-MI po 11. tednu nosečnosti zaradi medicinskih indikacij so zelo dobre, saj je bila metoda uspešna v 99,5 %. V prvem ciklu je prišlo do UPN pri 164 (94,3 %), v drugem pa pri 9 (5,2 %) ženskah od 174, kar je podobna uspešnost kot v drugih raziskavah.^{25–28} Učinkovita je bila tako pri ženskah, ki so prejele učinkovine po običajni shemi, kot pri tistih, pri katerih smo glede na specifične okoliščine protokol nekoliko prilagodili. To je tudi dodatna prednost UPN z MI-MI, saj v določeni meri omogoča posameznici prilagojen pristop k obravnavi.

Koliko časa natančno je preteklo od prejetja mifepristona do UPN pri 7 (4,1 %) ženskah, ki so splavile/rodile še pred časom za dajanje misoprostola, ne vemo, bil pa je krajši od 48 ur, ko bi po shemi nadaljevali z misoprostolom. Slaba polovica (3 od 7) teh nosečnic pred to nosečnostjo še ni rodila.

V raziskavi smo ugotovili, da je bil pri nosečnicah z večjim številom predhodnih nosečnosti za UPN potreben nižji povprečni odmerek misoprostola in da je postopek UPN trajal krajši čas. Nosečnice, ki so bile noseče petič, so povprečno potrebovale ne-

Tabela 5: Število in delež žensk, ki so dobile posamezno vrsto analgetika, ter povprečni, najnižji in najvišji in odmerki analgetika, uporabljenega v postopku umetne prekinitve nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom.

Analgetik	Število (delež %) uporabe	Najnižji odmerek (mg)	Najvišji odmerek (mg)	Povprečni odmerek (mg)
petidin	73 (45,3)	25,00	250,00	82,5
butilskopolamin	23 (14,3)	20,00	100,00	34,8
tramadol	36 (22,4)	50,00	200,00	109,7

koliko več misoprostola kot ostale ženske (razen prvič noseče), kar pa je najverjetneje posledica majhnega vzorca žensk, ki so bile noseče pet- ali večkrat. Poleg tega je bila v omenjeno skupino vključena nosečnica, pri kateri ni prišlo do UPN niti po drugem ciklu postopka z MI-MI, zato smo nosečnost prekinili z intraamnijskim vbrizganjem karboprostata. Tudi z naraščanjem števila predhodnih porodov obravnavanih nosečnic je bil za UPN potreben manjši celokupni odmerek misoprostola in krajši čas do UPN, kar je podobno, kot ugotavljajo v drugih raziskavah.²⁷⁻²⁹

Najnižji povprečni odmerek (1,1 mg) misoprostola za UPN je bil potreben pri nosečnicah po PPROM, nekoliko višji pri nosečnicah po MFIU (1,3 mg) in najvišji pri nosečnicah z RNP (1,5 mg). Pri PPROM se sproščajo prostaglandini oz. v primeru okužbe posredniki vnetja, ki pospešujejo prekinitve nosečnosti. Podobno velja za MFIU, kar verjetno botruje nižjim odmerkom misoprostola, ki so potrebni za UPN. Pri RNP pa običajno ni naravnega signala za prekinitve nosečnosti, zato so za UPN potrebni višji odmerki misoprostola.

Za UPN najvišji potrebni odmerek misoprostola in s tem najdaljši čas do UPN je bil v naši raziskavi med 17. in 22. tednom nosečnosti. Z obdelavo podatkov nismo uspeli najti vzroka, zakaj je temu tako. Tudi v drugih raziskavah so opazili, da je po 20. tednu nosečnosti postopek UPN z MI-MI daljši za približno 4 ure.^{26,27,30}

Medikamentna prekinitve nosečnosti z MI-MI v primerjavi z drugimi metodami UPN omogoča uporabo manj invazivnih postopkov z relativno malo stranskimi učinki. Najpogostejši stranski učinek (pri 50, tj. 28,7 %, ženskah) je bil prehodno povišanje telesne temperature, ki se je večinoma spon-

tano znižala in ni bila znak okužbe, pač pa sopojev po misoprostolu.¹⁵

Pomembna prednost metode UPN z MI-MI je, da po UPN ni potrebna rutinska kirurška abrazija maternične votline, kar zmanjšuje tveganje za zaplete ob abraziji maternične votline. V naši raziskavi smo pri 46 (26,4 %) ženskah naredili abrazijo po splavu/porodu, kar je nekoliko pogosteje, kot poročajo v literaturi (delež abrazij med 8 in 11 %).¹⁹⁻²¹ Menimo, da je višji odstotek abrazij v naši raziskavi najverjetneje posledica učenja ob vpeljevanju nove metode. Pri UPN z intraamnijskim vbrizganjem prostaglandina F_{2α}, ki so ga uporabljali pred uvedbo prekinitve z MI-MI, so abrazijo napravili vedno. Stare navade in pomanjkanje izkušenj z novo metodo so bili verjetno vzrok za nekatere abrazije. Pri 41 ženskah so abrazijo napravili med hospitalizacijo, pri petih pa po odpustu s KOP. Pri 5 bolnicah s poznimi zapleti po UPN z MI-MI smo opazili večjo povprečno širino maternične votline v anteroposteriornem premeru na vzdolžnem preseku maternice kot pri ženskah brez poznih zapletov (27,3 mm pri ženskah z zapleti, 15 mm pri ženskah brez zapletov). Debelina endometrija, ki smo jo ultrazvočno izmerili pred odpustom, ni bila pomemben napovednik poznih zapletov. Do enakih zaključkov so prišli tudi v drugih raziskavah.³¹ Sklepamo torej lahko, da je klinična slika odločilni dejavnik za odločitev glede abrazije maternične votline¹⁸, UZ pa ni dobra metoda za odkrivanje bolnic z zapleti po odpustu iz bolnišnice.

Nekateri viri poročajo o večjem tveganju UPN z MI-MI pri ženskah po predhodnem carskem rezu, predvsem je več zapletov po uporabi misoprostola.³²⁻³⁵ Pri tej skupini žensk obstaja večja verjetnost za rupturo maternice, večjo izgubo krvi in posledično

histerektomijo. Več študij poroča, da je UPN z MI-MI pri ženskah z enim ali več carskimi rezi varna metoda in da predhodni carski rezi niso kontraindikacija za UPN z MI-MI. Tudi v naši raziskavi pri ženskah s predhodnim carskim rezom nismo ugotovili pogostejših zapletov kot pri ženskah brez predhodnega carskega reza.³⁵⁻⁴¹ Vendar je delež teh nosečnic tako v naši kot drugih raziskavah majhen, zato je pri teh nosečnicah pri UPN z MI-MI potrebna večja previdnost.^{36,38,40}

Bolnice so bile prvih 40 ur (36–48 ur) postopka UPN z MI-MI doma. Sprejete so bile ob prvem dajanju misoprostola, večinoma v dopoldanskem času, in v 75 % splavile/rodile v 9 urah po prvem dajanju misoprostola. Bolnice, pri katerih splav poteka brez zapletov, bi po presoji stanja posamezne bolnice verjetno lahko odpustili že 3 ure po splavu, seveda pa je zgodnje odpuščanje pogojeno tudi z organizacijo dela. Glede na svetovne trende in težnjo po čim krajši hospitalizaciji – tako s strani uporabnic kot izvajalcev – bo v prihodnosti UPN z MI-MI v večini primerov lahko verjetno potekala le z dnevnim sprejemom.

Zaključki

Z upoštevanjem kontraindikacij za UPN z MI-MI, ki jih je malo, in s spremljanjem stanja nosečnice med samim postopkom je UPN z mifepristonom in misoprostolom po naših izkušnjah učinkovita in varna metoda za prekinitev nosečnosti v drugem trimesečju. Metoda je uspešna v 99,5 %. Medikamentna prekinitev nosečnosti z MI-MI v primerjavi z drugimi metodami UPN omogoča uporabo manj invazivnih postopkov z relativno malo stranskimi učinki. Pomembna prednost metode UPN z MI-MI je, da po UPN ni potrebna rutinska abrazija maternične votline.

Okrajšave

KOP:	Klinični oddelek za perinatologijo
UPN:	umetna prekinitev nosečnosti
MI MI:	mifepriston in misoprostol
RNP:	huda razvojna nepravilnost pri plodu
MFIU:	intrauterina smrt ploda
PPROM:	spontani prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev
AP:	anterioposteriorni presek
TT:	telesna temperatura

Literatura

1. Sedgah G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007; 370: 1338–45.
2. Medical methods for termination of pregnancy. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization Technical Report Series. Geneva: World Health Organization 1997; 871.
3. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Perinatalni informacijski sistem Slovenije. Primerjava podatkov med regijami za leto 2009. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2011. Available at: http://www.ivz.si/Mp.aspx/2009.pdf?ni=78&pi=6&_6_FileName=2949.pdf&_6_MediaId=2949&_6_AutoResize=false&pl=78-6.3.
4. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Informacijski sistem spremljanja fetalnih smrti v Sloveniji 2009. Primerjava podatkov med regijami za leto 2009. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2011. Available at: http://www.ivz.si/podatkovne_zbirke?pi=5&_5_FileName=2950.pdf&_5_MediaId=2950&_5_AutoResize=false&pl=46-5.3.
5. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, et al. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. *JAMA* 2002; 287 (12): 1561–7.
6. Tul Mandić N. Načini za prekinitev nosečnosti v drugem trimesečju. In: Prekinitev nosečnosti z zdravili v 1. in 2. trimesečju nosečnosti; 2010 Mar 19; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2010.
7. Lučovnik M, Šinkovec J, Writzl J, Tul N. Prekinitve nosečnosti zaradi razvojnih nepravilnosti ploda – analiza 4-letnega obdobja. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 191–5.
8. Gornjec A, Tul Mandić N, Pušenjak S, Cerar VM. Prekinitve nosečnosti z intraamnijsko aplikacijo prostaglandinov. In: Prekinitev nosečnosti z zdravili v 1. in 2. trimesečju nosečnosti; 2010 Mar 19; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2010.
9. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233–6.

10. Pretnar-Darovec A, Drobnič S. Abortivna tableta. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 307–9.
11. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006; 66–86.
12. Medication guide. Mifeprex. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCMo88643.pdf>.
13. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38–46.
14. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and-side effects. *Int J of Gynaecol Obstet* 2007; 99: 160–7.
15. Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gómez Ponce de León R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: S178–81.
16. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD005216.
17. Kapp N, Borgatta L, Stubblefield P, Vragovic O, Moreno N. Mifepristone in second-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(6): 1304–10.
18. Anon. The care of women requesting induced abortion, Evidence based clinical guideline Number 7. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Press 2004. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/NEBInducedAbortionfull.pdf>.
19. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod update* 2007; 13: 37–52.
20. Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 706–710.
21. Rose SB, Shand C, Simmons A. Mifepristone- and misoprostol-induced mid-trimester termination of pregnancy: a review of 272 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46 (6): 479–85.
22. Verhulsdon MT, Papatsonis DN, Heydanus R. Results of pregnancy termination for foetal congenital or chromosomal disorders or intrauterine foetal death by oral mifepristone and/or intravaginal misoprostol; results of a retrospective study. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 815–20.
23. Zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvu otrok. *UL SRS* 11/77.
24. Ustava Republike Slovenije 1991.
25. Joensuu-Manninen H, Kuvaja P, Talvensaari-Mattila A. Clinical efficacy of mifepristone and misoprostol in second trimester pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1552–6.
26. Gómez O, Borrás A, Rabanal A, Palacio M, Carceller A, Coll O, et al. Mifepristone-misoprostol midtrimester abortion: impact of gestational age on the induction-to-abortion interval. *Contraception* 2010; 89: 97–101.
27. Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone-misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1117–21.
28. Goh SE, Thong KJ. Induction of second trimester abortion (12–20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception* 2006; 73: 516–9.
29. Prachasilpchai N, Russameecharoen K, Borribo-onhirunsarn D. Success rate of second-trimester termination of pregnancy using misoprostol. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1115–9.
30. Dickinson JE, Brownell P, McGinnis K, Nathan EA. Mifepristone and second trimester pregnancy termination for fetal abnormality in Western Australia: Worth the effort. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 60–4.
31. Reeves MF, Fox MC, Lohr PA, Creinin MD. Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 104–9.
32. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for Induced Abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104: 174–185.
33. Gosakan R, Ghule V, Gergis HH, Emovon E. Uterine rupture following a second trimester medical termination of pregnancy in a woman with a previous caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 827–8.
34. Fawzy M, Abdel-Hady el-S. Midtrimester abortion using vaginal misoprostol for women with three or more prior caesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110: 50–2.
35. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamorre M, et al. Termination of pregnancy in patients with previous caesarean section. *Contraception* 2006; 73: 244–8.
36. Berghella V, Airolidi J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 2009; 116: 1151–7.
37. Naguib AH, Morsi HM, Borg TF, Fayed ST, Hemeda HM. Vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination after one previous caesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 48–51.
38. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamorre M, et al. Termination of pregnancy in patients with previous caesarean section. *Contraception* 2006; 73: 244–8.
39. Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after caesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1117–23.
40. Pongsatha S, Tongsong T. Second-trimester pregnancy interruption with vaginal misoprostol in women with previous caesarean section. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1097–100.
41. Daponte A, Nzewenga G, Dimopoulos KD, Guidozzi F. The use of vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with previous single caesarean section. *Contraception* 2006; 74: 324–7.