

## KOMBINACIJA MIFEPRISTONA I MISOPROSTOLA U IZVOĐENJU MEDIKAMENTOZNOG ABORTUSA U PRVOM TRIMESTRU TRUDNOĆE

Jadranka Georgievska, Gligor Tofoski, Ana Daneva, Goran Dimitrov, Viktorija Jovanovska, Eva Sozovska,  
Sašo Dimitrovski, Adriana Buklioska  
Univerzitet „Sveti Ćirilo i Metodije“, Medicinski fakultet Skoplje, Javna zdravstvena ustanova Univerzitetska klinika za  
ginekologiju i akušerstvo, Skoplje, Republika Severna Makedonija

## COMBINATION OF MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL IN MEDICAL ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Jadranka Georgievska, Gligor Tofoski, Ana Daneva, Goran Dimitrov, Viktorija Jovanovska, Eva Sozovska,  
Saso Dimitrovski, Adriana Buklioska  
University "St. Cyril and Methodius", Faculty of Medicine, Skopje, Public Health Institution University Clinic of Gynecology  
and Obstetrics, Skopje, Republic of Northern Macedonia

### APSTRAKT

**Cilj.** Cilj je bio da se utvrdi efikasnost metode i zadovoljstvo pacijentkinja nakon izvođenja medikamentoznog abortusa radi prekida trudnoće u prvom trimestru.

**Metode.** U retrospektivnoj analizi predstavljamo iskustva u izvođenju medikamentoznog abortusa na našoj klinici u periodu od 1. 10. 2020 do 1. 10. 2021 godine. Tablete mifepristona i tablete misoprostola ordinirane su po šemi prilagođenoj protokolu Svetske zdravstvene organizacije.

**Rezultati.** U periodu od godinu dana na našoj klinici tretirali smo 189 pacijentkinja kombinacijom mifepristona i misoprostola sa ciljem prekida trudnoće u prvom trimestru. Instrumentalna revizija zbog rezidualnih masa u materici nakon dve nedelje urađena je kod osam pacijentkinja (4,23%) dok je procedura ponovljena sa uspehom kod dve pacijentkinje (1,06%). Efikasnost metode bila je 95,8%. Imali smo mali broj komplikacija (produženo genitalno krvarenje, tranzitornu febrilnost, povraćanje i sl.). Primenjenom metodom bilo je zadovoljno 91,4% ispitanica.

**Zaključak.** Medikamentozan abortus u prvom trimestru trudnoće je bezbedna, efikasna metoda i posebno korisna zbog pandemije kovida 19, jer se može primeniti bez hospitalizacije u ambulantnoj sredini, uz konsultaciju s ordinirajućim ginekologom.

**Cljučne reči:** abortus, indukovani; mifepriston; misoprostol

### UVOD

Abortus predstavlja spontano ili inducirano terminiranje trudnoće pre 20. gestacijske nedelje pre dostignuća fetusne vijabilnosti. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše abortus kao prekid trudnoće pre 20. gestacijske nedelje trudnoće ili fetalne težine manje od 500 grama. Po preporuci SZO ovo predstavlja bezbedan i siguran način prekida trudnoće (1–4). Dajući ženama izbor između klasičnog hirurškog abortusa i medikamentoznog prekida trudnoće povećavaju se zadovoljstvo i prava žena prilikom planiranja potomstva (5). Patofiziološki mehanizam medikamentoznog abortusa mnogo je sličan spontanom abortusu. Zbog toga zdravstvene ustanove koje pružaju pomoć ženama prilikom

### ABSTRACT

**Objective.** To determine the effectiveness of the method and patient satisfaction after performing a medical abortion to terminate a pregnancy in the first trimester.

**Methods.** In a retrospective analysis, we present the experiences in performing medical abortion at our clinic in the period from October 1, 2020 to October 1, 2021. Mifepristone tablets and misoprostol tablets were administered according to a scheme, adapted to the protocol of the World Health Organization.

**Results.** In a period of one year at our clinic, we treated 189 patients with the combination of mifepristone and misoprostol in order to terminate a pregnancy in the first trimester. Instrumental revision due to residual masses in the uterus after two weeks was performed in 8 patients (4.23%) while the procedure was repeated successfully in 2 patients (1.06%). The efficiency of the method was 95.8%. We had a small number of complications (prolonged genital bleeding, transient fever, vomiting, etc.). Total of 91.4% of respondents were satisfied with the method.

**Conclusion.** Medical abortion in the first trimester of pregnancy is a safe, effective method and especially useful due to the COVID-19 pandemic, because it can be used without hospitalization, within the ambulatory environment, in consultation with the attending gynecologist.

**Key words:** abortion, induced; mifepristone; misoprostol.

spontanog abortusa mogu veoma lako da se edukuju za primenu medikamentoznog abortusa. U Evropi je medikamentozan abortus primenom kombinacije mifepriston/misoprostol prvi put odobren u Francuskoj 1988, Engleskoj 1991, Švedskoj 1992. godine (do devete gestacijske nedelje trudnoće), a zatim i u drugim evropskim zemljama.

Medikamenti za izvođenje medikamentoznog abortusa (MA) jesu mifepriston i misoprostol. Mifepriston, sintetski hormon koji kompetitivno blokira progesteronske receptore. Deluje tako što izaziva odlepljivanje ovuloplacentarnih masa od zida materice, uvećava njenu kontraktilnost i omekšava grlić materice. Primenjuje se peroralno, a maksimalne koncentracije u plazmi postiže nakon dva sata. Efekat započinje nakon 12–24 sata posle

administracije mifepristona sa maksimumom posle 36–48 sati (6, 7). Misoprostol je analog prostaglandinu E1 i deluje tako što izaziva kontrakcije materice i evakuaciju ovuloplacentarnih masa. Može se aplicirati peroralno, bukalno, sublingvalno ili vaginalno. Poluživot ili T1/2 iznosi 20–40 minuta. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 30 minuta kod oralne administracije i nakon 80 minuta kod vaginalne aplikacije (8). Kombinacija mifepriston/misoprostol ima sinergičan efekat, povećava efikasnost i skraćuje vreme od indukcije do abortusa (9).

Zakonski preduslovi za primenu medikamentoznog abortusa u Republici Severnoj Makedoniji bili su: 1) donošenje novog Zakona o prekidu trudnoće („Službeni glasnik RSM“, od 25. maja 2019), i 2) Kliničko uputstvo za prekid trudnoće („Službeni glasnik RSM, od 31. decembra 2021) kao stručno uputstvo za zdravstvene radnike (10, 11). Tablete za medikamentozni abortus bile su nabavljene preko preventivnog programa za zaštitu zdravlja žena i dece u Ministarstvu zdravlja Republike Severne Makedonije.

Cilj rada bio je da se utvrde zadovoljstvo pacijentkinja i efikasnost metode nakon izvođenja medikamentoznog abortusa u prvom trimestru trudnoće.

## PACIJENTKINJE I METODE

Za ostvarivanje cilja našeg rada u retrospektivnoj analizi predstavljamo iskustva u izvođenju medikamentoznog abortusa u prvom trimestru trudnoće na Univerzitetnoj klinici za ginekologiju i akušerstvo u Skoplju od 1. oktobra 2020. do 1. oktobra 2021 godine. U studiju su bile uključene pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje su se javile u kliniku za prekid trudnoće u prvom trimestru i koje su se odlučile za medikamentozni abortus. Isključujući kriterijumi bili su akutna bubrežna ili akutna hepatična bolest, alergija na lekove koji se primenjuju za abortus, poremećaj koagulacije krvi i dr.

Za medikamentozni prekid trudnoće (MA) korišćena je kombinacija tableta mifepristona od 200 mg za peroralnu aplikaciju i tableta misoprostola od 400 µg za sublingvalnu aplikaciju. Koristili smo sledeći režim medikamentoznog prekida trudnoće: mifepriston (200 mg per os) → posle 24 sata misoprostol (800 µg s. l.). Kod nekih pacijentkinja posle 4–6 sati dodato je 400 µg misoprostola.

Sve pacijentkinje su potpisale informativnu saglasnost za učešće u studiji. Veliki broj pacijentkinja uzele su tablete za MA kod kuće, o čemu su dobile detaljne informacije. Za svaku pacijentkinju popunili smo anketni upitnik s podacima za medikamentozni prekid trudnoće. Pacijentkinje su bile kontrolisane na klinici nakon dve nedelje od MA, a ukoliko je bilo potrebe i ranije. Po potrebi su dodavane i tablete misoprostola ili je ponavljan MA. U slučajevima sa obilnim vaginalnim krvarenjem i nalazom rezidualnih masa u šupljini materice urađena je instrumentalna revizija. Efikasnost metode definisana je kao broj abortusa izvršenih bez hirurške intervencije. Isto

tako, socijalni radnik, koji je bio uključen u tim, na kraju tretmana obavio je razgovor s pacijentkinjama o zadovoljstvu metodom i odgovore upisao u poseban upitnik za ovu svrhu.

Statistička analiza podataka urađena je korišćenjem statističkog programa SPSS 23,0 za OS Windows. Rezultati statističke analize prikazani su u tabelama i grafikonima. Atributivne varijable prikazane su apsolutnim i relativnim brojevima. Kvantitativne varijable prikazane su sa prosekom i standardnom devijacijom. Za komparaciju rezultata između grupa korišćen je Student t-test za nezavisne primerke. Statistička signifikantnost bila je definisana kao  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

U periodu od godinu dana MA je bio primenjen kod 189 pacijentkinja u prvom trimestru trudnoće. Distribucija pacijentkinja prema uzrastu prikazana je u tabeli 1. Prosečan uzrast pacijentkinja bio je  $30,6 \pm 8,9$  (15–47 godina). Najveći broj pacijentkinja – 79 (41,80%), imao je između 26 i 35 godina. Sociodemografske karakteristike ispitanica prikazane su u tabeli 2. Iz tabele se vidi da najveći broj ispitanica – 110 (58,20%) ima srednje obrazovanje, a njih 64 (33,86%) zaposlene su u privatnom sektoru. Od 189 ispitanica njih 135 (71,43%) bile su makedonske nacionalnosti.

Distribucija pacijentkinja u odnosu na gestacijsku starost trudnoće prikazana je u tabeli 3. Iz tabele se vidi da je 140 pacijentkinja (74,07%) imalo trudnoću do 7. gestacijske nedelje. Rane komplikacije kod medikamentoznog abortusa predstavljene su u tabeli br. 4. Iz tabele se vidi da su rane komplikacije (bolovi u stomaku, obilnije krvarenje u prvim satima i danima medikamentoznog abortusa, dijareja, febrilnost, alergijska reakcija) bile zastupljene kod 101 pacijentkinje i one su bile blagog karaktera. Kasne komplikacije medikamentoznog abortusa (produženo i obilno genitalno krvarenje) bile su zastupljene kod sedam pacijentkinja (3,7%).

Hemoglobin je imao prosečnu vrednost  $128,67 \pm 7,78$  gr/l pre MA i  $126,35 \pm 8,25$  gr/l posle MA, što je prikazano u tabeli 5; razlika je nesigifikantna ( $p > 0,05$ ). Pre MA sve su pacijentkinje imale vrednost hemoglobina veću od 100 gr/l, dok je posle MA samo kod dve pacijentkinje vrednost hemoglobina bila manja od 100 gr/l (1,06%), a 187 ispitanica imalo je vrednost hemoglobina veću od 100 gr/l (98,94%). Ovo govori u prilog tome da se kod naših ispitanica nije pojavilo obilno krvarenje.

Kod 87 pacijentkinja za dovršavanje medikamentoznog abortusa dodat je misoprostol (45,5%). Medikamentozni abortus ponavljen je sa uspehom kod dve pacijentkinje (1,05%). Instrumentalna revizija šupljine materice za dovršavanje medikamentoznog abortusa urađena je kod osam pacijentkinja (4,2%). Efikasnost metode iznosila je 95,8%. Metodom je bilo zadovoljno 91,4% ispitanica.

Tabela 1. Prikaz distribucije pacijentkinja prema starosti (n = 189).

Varijabla	Statistički parametar
Uzrast (godina)*	30,6 ± 8,9; 15–47
Uzrasne grupe	n (%)
15–20	13 (6,88)
21–25	37 (19,58)
26–35	79 (41,80)
36–40	42 (22,22)
> 40	18 (9,52)

\*srednja vrednost ± SD; min-max

Tabela 2. Prikaz sociodemografskih karakteristika ispitanica (n = 189).

Varijabla	Vrednost
Obrazovanje	n (%)
Bez obrazovanja	4 (2,12)
Osnovno	13 (6,88)
Srednje	110 (58,20)
Više	2 (1,06)
Visoko	60 (31,75)
Zapošljenost	n (%)
Državna služba	60 (31,75)
Privatan sektor	64 (33,86)
Nezaposlena	49 (25,93)
Učenik	3 (1,59)
Student	13 (6,88)
Nacionalnost	n (%)
Makedonska	135 (71,43)
Albanska	28 (14,81)
Turska	11 (5,82)
Romska	13 (6,88)
Druge	2 (1,06)

Tabela 3. Prikaz distribucije pacijentkinja prema gestacijskoj starosti trudnoće (n = 189).

Gestacijska nedelja	n	%
do 7 G.N.	140	74,07
> 7 ≤ 9 G. N.	47	24,87
> 9 G. N.	2	1,06

Tabela 4. Komplikacije kod pacijentkinja sa MA (n = 189).

Komplikacije kod MA	Broj	%
Rane komplikacije		
Bolovi u abdomenu	20	10,6
Krvarenje	76	40,2
Dijareja	1	0,5
Febrilnost	2	1,1
Alergiska reakcija	2	1,1
Kasne komplikacije		
Krvarenje	7	3,7
Dodato misoprostola	87	45,5
Ponovljen MA	2	1,0
RCUI	8	4,2

Tabela 5. Prikaz vrednosti Hb pre i posle MA.

Hgb (g/L)	Gestacijska nedelja ≤ 12 G.N.*	Statistika
Pre MA	128,67 ± 7,78 (102–152)	t = 0,9 p = 0,08
Posle MA	126,35 ± 8,25 (98–149)	

\*srednja vrednost ± SD (min-max)

## DISKUSIJA

Rezultati naše kliničke studije pokazuju da je medikamentozni abortus efikasna i bezbedna metoda za prekid trudnoće u prvom trimestru. Pacijentkinje koje su učestvovala u ovoj studiji u većini slučajeva bile su zadovoljne metodom (91, 4% ispitanica) i izjavile su u anketi da bi ponovo izabrale medikamentozan abortus za prekid eventualne trudnoće u budućnosti. Veliki broj pacijentkinja uključenih u studiju odlučile su da medikamente apliciraju kod kuće.

Efikasnost medikamentoznog abortusa u uslovima pojedinih drugih kliničkih ispitivanja je bila sledeća: a) stopa uspešnosti metode bila je 92–100%; b) interval od indukcije do abortusa nakon prve doze misoprostola iznosio je 4–12 sati; c) srednji broj doza misoprostola bio je manji od tri; d) hirurška intervencija, odnosno instrumentalna revizija šupljine materice (RCUI) bila je neophodna kod manje od 10% ispitanica (12).

U našoj studiji postigli smo efikasnost metode od 95,8%, što je slično rezultatima drugih studija (13). Instrumentalna revizija materice bila je urađena kod osam ispitanica (4,2%). Nismo imali pacijentkinje kod kojih medikamentozni abortus nije uspeo pa su odlučile da

nastave trudnoću. U literaturi ovaj procenat iznosi 1–3% (14, 15). Najveći broj pacijentkinja u anketi posle završene procedure izjavile su da bi preferirale medikamentozan abortus u odnosu na hirurški abortus ukoliko bi imale potrebu za prekidom trudnoće u budućnosti (96%). Oko 95,14 % ispitanica preporučile bi ovakav abortus svojim prijateljicama. Najveći broj ispitanica odgovorilo je da je najbolje kod ove metode prekida trudnoće to što se izbegavaju hirurgija i anestezija. Veći broj ispitanica (65%) odgovorio je da je najgore iskustvo prilikom takvog abortusa bol u stomaku. Najveći broj ispitanica je odgovorio da su dobile detaljne informacije o doziranju, neželjenim efektima i komplikacijama. Zbog pandemije SARS-CoV-2 virusa sve su pacijentkinje primile tablete u domaćim uslovima, što je bilo za njih prirodnije i intimnije, i bile su zadovoljne ovakvim načinom primene tableta uz konsultaciju sa ordinirajućim ginekologom, što je slično rezultatima iz drugih studija (16, 17).

Zaključujemo da je medikamentozni abortus u prvom trimestru trudnoće bezbedna i efikasna metoda za prekid trudnoće. Ova metoda se pokazala posebno korisnom zbog pandemije kovida 19, jer se može koristiti za prekid trudnoće u prvom trimestru u domaćoj sredini, uz konsultaciju s ordinirajućim ginekologom, i tako smanjiti broj hospitalizacija.

## LITERATURA

- Katz VL. Spontaneous and recurrent abortion – etiology, diagnosis, treatment. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive gynecology*. 5ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007.
- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LH, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, eds. *Williams Gynecology*. 1ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.
- World Health Organization. *Safe abortion: technical and policy guidance for health systems*. Geneva: World Health Organization, 2012.
- World Health Organization. *Clinical practice book for safe abortion: technical and policy guidance for health systems*. Geneva: World Health Organization, 2014.
- Moreau C, Trussell J, Desfreres J, et al. Medical versus surgical abortion: the importance of women's choice. *Contraception* 2011; 84: 224–9.
- Moguilewsky M, Philbert D. Biochemical profile of RU 486. In: Baulieu EE, Segal SJ, eds. *The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press 1985: 87–97.
- Lähteenmäki P, Heikinheimo O, Croxatto H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 859–63.
- Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Hoet PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(Suppl 2): S160–7.
- Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006; 74: 66–86.
- Zakon za prekid trudnoće. „Službeni glasnik RM“, broj 101 od 22. 5. 2019.
- Uputstvo za prekid trudnoće. „Službeni glasnik RM“, br. 318/19 od 31. 12. 2020.
- Lin M, Li TY, Wu ShF, et al. Use of mifepristone and sublingual misoprostol for early medical abortion. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 321–4.
- Tsereteli T, Chong E, Louie K, et al. Acceptability and feasibility of 400 µg buccal misoprostol after 200 mg mifepristone for early medical abortion in Georgia. *Eur J Contracept Reprod Health* 2016; 21(5): 367–71.
- Kahn JG, Becker BJ, Maclsa L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000; 61: 29–40.
- Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception* 2013; 87: 134–7.
- Grossman D, Raifman S, Bessenaar T, et al. Experiences with pain of early medical abortion: qualitative results from Nepal, South Africa, and Vietnam. *BMC Women's Health* 2019; 19: 118.
- Endler M, Lavelanet A, Cleeve A, et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG* 2019; 126: 1094–102.