

ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА НЕУСПЕШЕН МЕДИКАМЕНТОЗЕН АБОРТУС СО МИФЕПРИСТОН И МИСОПРОСТОЛ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА УТВРДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА УСПЕШНОСТ

Ева Созовска Белчовска, Ирена Алексиоска Папестиев, Јадранка Георгиевска

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 179-188

АПСТРАКТ

Цели. Целта на оваа студија беше да се утврдат ризик факторите од акушерската анамнеза на пациентките за неуспешен медикаментозен абортус, како и асоцираност на ултразвучно измерената дебелина на ендометриумот и титарот на хормонот hcg (betha chorionic gonadotropin) со успешен медикаментозен абортус, со помош на кои би се конструирал алгоритам за менаџирање на процедурата. Материјали и методи. Се спроведе проспективна студија во која беа регрутирани 100 пациентки кои на свое барање побараа медикаментозен абортус со мифепристон и мизопростол на Универзитетската Клиника за Гинекологија и акушерство - Скопје. Беа колекционирани податоци од акушерската анамнеза со помош на прашалници. Трансвагинален ултразвук со мерење на дебелината на ендометриумот и серумско мерење на hCG беа изведени на почетокот и 14 дена по процедурата. Клиничкиот исход беше дефиниран како целосно исфрлање на интраутерина содржина со (неуспешна група) или без (успешна група) хируршка интервенција. Резултати. Хируршка интервенција се изврши кај 10% од пациентките. Резидуални концептуални маси беа потврдени во 89% од случаите. Постара возраст на пациентката, претходни мисетирни абортуси, мултигравидитетот и вонредна контрола (порано извршена од две недели по процедурата), беа независно поврзани со неуспешен медицински абортус. Значајни разлики беа пронајдени во средната серумска hCG (betha chorionic gonadotropin) концентрација и просечната дебелина на ендометриумот во успешната наспроти неуспешната процедура. Заклучоци. Медикаментозниот прекин на бременоста со мифепристон и мизопростол е ефикасен во 90% од случаите. Пациентките со напредната возраст, претходни мисетирани абортуси, мултигравидитет и оние кои се јавуваат на контролен преглед порано од две недели, се високо ризични за да имаат неуспешен абортус. Алгоритам за следење со детерминирање на најсоодветен термин на прва контрола, серумско hCG и сонографската дебелина на ендометриумот може да се користат како дијагностички параметри за поставување на дијагноза за комплетен абортус.

Клучни зборови: абортус, hCG , мифепристон, фактори на ризик, ултразвук

ВОВЕД

Прекилот на бременоста е често користена процедура во областа на репродуктивното здравје и секоја држава во светот има различна законска рамка за абортусот (1). И покрај тоа што е едноставна и рутинска постапка, сепак е една од најчестите причини за морбидитет кај жените во светот (2). Ова се должи на небезбедни абортуси во илегални услови, каде што пристапот е ограничувачки или здравствените услуги се незадоволителни, што се однесува на опремата, здравствениот персонал и стручната подготвеност

(2). Од наведеното резултира дека небезбедниот абортус е занемарен глобален проблем на јавното здравје и ги погодува жените во земјите во развој (1). Медикаментозниот абортус веќе неколку години се применува во повеќе европски земји и претставува неинвазивен метод за прекин на бременоста со користење на лекови според одреден протокол во зависност од гестациската старост. Во земјите во кои се достапни двата методи (хируршки и медикаментозен) за прекин на бременоста, жената сама одлучува кој тип на абортус го преферира.

Меѓународна историја на медикаментозниот абортус

Медицинскиот абортус првпат е воведен во 1988 година како безбеден, ефикасен и помалку инвазивен метод за прекинување на бременоста. Оттогаш, тој станува сè пораспространет и почест како безбеден метод за абортус. Медикаментозниот абортус вклучува употреба на фармаколошки лекови, како што се мифепристон и мисопроствол, кои се земаат заедно или само мисопроствол како алтернативен метод.[3] Мифепристон (RU-486) е антипрогестерон и антиглукокортикостероид, откриен од Етиен-Емил Баулие додека работел за француската компанија Русел-Уклаф во раните 1980-ти години (4). Мифепристон има две главни индикации одобрени од FDA (food and drug administration). Тоа се прекинување на бременоста во комбинација со мизопроствол и третман на хипергликемија кај пациенти со симптоми на Кушингов синдром (5). Мифепристон е регистриран за употреба во Обединетото Кралство во 1991 година и Шведска во 1992 година (6). Во Кина, мифепристон е одобрен за медицински абортус во 1986 година. Во 2013 година мифепристон е регистриран во 60 земји во светот.

Статистички податоци за абортусот во Република Северна Македонија

Согласно последните податоци од Центарот за јавно здравје, во 2019 година се регистрирани вкупно 3784 абортуси на територијата на Република Северна Македонија, односно изразено во стапки 19 абортуси на 100 живородени. Споредбено со статистиката во последните 5 години, се увидува дека не постои тренд на значително зголемување и намалување на бројот на абортуси. Во однос на возрасната структура, од вкупниот број на абортуси во 2019 година, 127 или 3.4% се кај девојки на возраст под 20 години, најголемиот дел или 59.9% кај жени на возраст од 21-34 години и 36.7% кај жени на возраст над 35 години. Од октомври 2020 та година, кога за прв пат се воведо медикаментозниот абортус на Клиниката за Гинекологија и акушерство, како пилот проект на Министерството за Здравство, извршени се вкупно медикаментозни и ---- хируршки абортуси.

Закон за прекинување на бременоста во Република Северна Македонија

Во Република Северна Македонија прекинување на бременоста е легална медицинска процедура од 1972 година и ја изразува слободната волја на жената да

направи абортус (личен избор). Со последните законски измени донесени во мај 2019 година, медикаментозниот абортус е воведен како метод за прекинување на бременоста покрај хируршкиот абортус. Согласно законот, изведување на абортусот, вклучително и на медикаментозниот абортус, може да се изврши на барање на жената до дваесет и втора гестациска недела, со тоа што е потребно да поднесе писмено барање и да даде писмена согласност за извршување на интервенцијата. Пред прекинување на бременоста докторот е должен да изврши советување на бремената жена за можните предности за продолжување на бременоста, методите кои се достапни за прекин на бременоста, нивните предности, недостатоци како и за методите за контрацепција. Најчесто, абортусите се извршуваат во раната бременост, но постојат исклучителни случаи кога се неопходни и подоцна. Ова може да се случи поради медицински причини кои може да бидат животозагрозувачки, сериозни аномалии на фетусот кои се детектираат во подоцна во бременоста или поради неочекувани социјални околности кои може да влијаат врз менталното здравје и социјалната благосостојба на жената доколку ја продолжи бременоста. Законски предуслови за употреба медикаментозниот абортус во Република Северна Македонија беа:

- донесување нов Закон за абортус („Службен РСМ весник“, од 25 мај 2019 година), и

- клиничко упатство за прекинување на бременоста („Службен весник на РСМ, од 31 декември 2021) како професионален водич за здравствени работници (7,8).

Со воведувањето на медикаментозниот абортус, покрај хируршкиот, жената има алтернативен метод на абортус во раната бременост, со што уште повеќе се потенцира нејзината репродуктивна слобода и правото на избор. Со последните законски измени покрај во болничките здравствени установи, прекинувањето на бременоста може да се изврши и во рамки на здравствена установа од примарна здравствена заштита, но ограничена само на медикаментозна метода и најдоцна до деветта гестациска недела (7,8). Медикаментозниот абортус е индициран и дозволен во периодот на првиот триместар (до деветтата гестациска недела), кога жената ги добива потребните лекови во здравствената установа или болницата, додека останатиот дел од процедурата, односно исфрлањето на плодот, се случува во домашни услови. Употребата на медикаментозниот абортус е безбедна и

е дозволена и по деветтата гестациска недела (од 10та до 22ра гестациска недела), под услов пациентката да биде хоспитализирана во тек на процедурата на медикаментозниот абортус (8). Со оглед на тоа дека во моментот медикаментозниот абортус се спроведува само на Универзитетската Клиниката за гинекологија и акушерство, во тек е едукативен процес за негова имплементација на ниво на примарните и секундарните болнички установи ширум државата.

Безбедност и ефикасност на медикаментозниот абортус

Медикаментозниот абортус (изведен од страна на обучен медицински персонал и соодветни услови) се смета за една од најбезбедните процедури. Меѓутоа како и сите други медицински процедури има мал ризик од компликации. Ефикасноста на медикаментозниот прекин на бременоста е реферирана од 95-98% и е обратнопропорционална со гестациската возраст. (Shreiber et al. 2018; Kuhler, Kapp, Gulmezoglu et al 2011). Доколу се користи режим само со Misoprostol, ефикасноста значително се намалува компарирано со комбинација на Mifepriston и Misoprostol. (SZO 2018, American College of Obstetricians and Gynecologists 2014).

Фармакокинетика и фармакодинамика на мифепристон

Мифепристон (RU 486) е синтетски дериват на прогестинот-норетиндрон и е антагонист на прогестеронските рецептори (9). Тој конкурентно ги блокира рецепторите на прогестерон, а ова дејство е целосно реверзибилно (9). Во дози повисоки од оние што се користат за прекинување на бременоста, има антиглицокортикоидно и слабо антиандрогено дејство (9). Може да се користи и за лекување на ендометриоза, бидејќи ја супримира оваријалната функција [9]. Постојат студии кои потврдуваат дека администрацијата на мифепристон има значителен ефект во намалување на волуменот на миоматозните јазли и овој ефект е конкурентен со ефектот на GnRH (gonadotropin hormone releasing) агонистите. Првично познат како RU 486 (по името на компанијата што го произведува), мифепристонот се користел како метод за ургентна посткоитална контрацепција (10). Блокадата на прогестеронските рецептори резултира со руптура на мајчините капилари и стимулација на синтеза на простагландини од епителот на децидуата како и инхибиција на простагландин дехидрогеназата.

Зголемената концентрација на простагландини, стимулираат контракции на матката. Слични промени се случуваат и на ниво на грлото на матката: бројот на рецептори за простагландини во цервикалното ткиво се зголемува, што резултира со омекнување и дилатација на цервикалниот канал. Клиничките ефекти траат 3 дена по еднакратна употреба. Оралната апсорпција на мифепристон е брза и достигнува максимални концентрации приближно 90 мин по ингестија и полуживот од 20-40 часа (10). Ефектот започнува 12-24 часа по администрацијата на мифепристон и достигнува максимално ниво во тек на 36-48 часа (9).

Дозирање на мифепристон

Првата студија за мифепристон како абортифициент е објавена во 1982 година (9). Првичните студии администрираа мифепристон во повторени дози од 10-150 mg два пати на ден во период од четири до седум дена (12), со ефикасност од 60-80%, без успех да станат алтернативна метода на хируршкиот абортус или абортус само со простагландини (11). Студиите кои комбинираа мифепристон во една доза и аналог на простагландин реферираат ефикасност од околу 95% (10,11). Овие резултати дадоа основа за протокол составен од 600 mg мифепристон во комбинација со аналог на простагландин (12). Првиот протокол за третман воведен во 1998 година се состоела од 600 mg мифепристон во комбинација со 800 mcg мисопроствол вагинално (11). Од раниот почеток на медицинскиот абортус, беа спроведени истражувања за да се најде минималната ефективна доза на мифепристон и најсоодветната доза, тип и форма на администрација на простагландини за да се минимизираат несаканите ефекти. Рандомизирана контролирана студија на СЗО откри дека 200 mg мифепристон е подеднакво ефикасен како 600 mg кога се комбинира со простагландин (10), додека намалувањето до 50 mg мифепристон резултирало со помала ефикасност и не се препорачува (12). Секоја држава има свој модифициран режим за дозирање и администрирање и на мифепристон и на мисопроствол, така да дозирањето од 600 mg мифепристон се применува во повеќе земји во светот.

Фармакокинетика и фармакодинамика на мисопроствол
Мисопроствол (мисопроствол), (15-деокси-16-хидрокси-16-метил PGE1), синтетски аналог на простагландин E1, е регистриран во над 80 земји во светот под заштитно име Cytotec (Pfizer, USA) (21). Тој стимулира контракции

на матката и исфрлање на продуктите од бременоста.

Начин на земање на Мисопроствол:

орално - таблетите се голтаат;

букално - таблетите се ставаат магу образот и непцето каде се растопуваат и остатокот се голта по 30 мин;

сублингвално - таблетите се ставаат под јазикот каде се растопуваат и остатокот се голта по 30 минути;

Вагинално - таблетите се ставаат длабоко во вагината, а на пациентката и се укажува дека треба да лежи 30 минути.

Разни студии укажуваат дека сублингвалната и вагиналната апликација се најефикасни (препораки на СЗО, 2018). Апсорпцијата по вагиналната администрација е побавна: пикот на плазма концентрацијата се случува за 80 минути. Полуживотот на елиминација од плазма на мизопростволна киселина е 20-40 минути. (13) Има само неколку студии за фармакокинетските профили на мизопроствол во зависност од начинот на администрација. По апликација на единечна орална доза, мизопростволот брзо и скоро целосно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Понатаму лекот продолжува екстензивно и брзо да се метаболизира (де-естерификација), при што се синтетизира мизопростволна киселина (МПА), главниот активен метаболит на лекот. Највисоки вредности во плазмата на активниот метаболит (мизопростволна киселина) се достигнуваат по помалку од 30 минути кога се администрира орално. По орална администрација на мизопроствол од 400 мг, серумското ниво на мизопроствол се зголемува брзо и достигнува врв околу 30 мин. Сепак, серумската концентрација брзо опаѓа за 120 минути по внесувањето и останува ниско потоа (Роберт и сор., 1967; Зиман и др., 1997; Танг и сор., 2002 година; Кан и сор., 2004). За разлика од оралниот пат, при вагинална администрација, серумските концентрации побавно се зголемуваат, достигнувајќи максимално ниво по 70 -80 мин и поспоро опаѓаат, со детектирани нивоа на МПА наредните 6 часа по администрацијата (Зиман и сор., 1997). Максималната постигната концентрација е пониска отколку по орална администрација, но биорасположивоста е значително поголема по вагинална администрација. Поголема биорасположивост на вагинално аплициран мизопроствол ја образложува вагиналната администрација за поефикасна во поттикнување на контракции на матката (Гемзел-Даниелсон и сор,

1999). Се почеста алтернатива е да се администрира мизопроствол сублингвално. Фармакокинетички студии (Танг и сор.2002) покажуваат брз пораст до максимална серумска концентрација и одржливост на МПА, што резултира со биорасположивост што е повисока отколку за вагиналниот пат. Ова резултира со развој на контрактилност на матката слична на онаа забележана со вагинален третман (Аронсон и сор. 2004). Иако букалната и сублингвалната администрација покажуваат слични стапки на успех со вагиналната употреба, бројот на несакани ефекти е помал за начинот на вагинална администрација. (13).

Комбинација од мифепристон / мизопроствол има синергистички ефект, се зголемува ефикасноста и го скратува времето од индукција до абортус (13) Покрај дејството на мизопростволот како абортифициент, може да се користи за подготовка на грлото на матката пред интервенции- за оемкнување и дилатација на грлото на матката пред инструментален абортус или пред хистероскопија.

Мизопростволот се користи и како лек за третман и превенција на гастрични и дуоденални улкуси, особено кај пациенти на редовна терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови. Тој има гастрично антисекреторно дејство со протективен ефект на гастроинтестиналната мукоза.

Предности на медикаментозниот во однос на хируршкиот абортус

- може да се изврши во многу рана фаза (пред 6 недели аменореа), со самата ултразвучна верификација на интраутерина бременост;
- се избегнува интервенција и анестезија;
- компликациите се многу ретки;
- успехот на методот не зависи од вештината на докторот;
- овој метод е поприроден (симулира спонтан абортус).

Најчестите причини за избор медикаментозен метод на абортус кај пациентките

- Избегнување хируршка интервенција и општа анестезија;
- Поголема приватност и автономија од хируршкиот абортус;
- Поголема флексибилност со планирање, нема потреба да се разгледува достапноста на доктор;

- Постапката е побезбедна и попрородна отколку хируршкиот абортус

Контраиндикации за медикаментозен абортус

- Надбубрежна инсуфициенција;
- Алергија (преосетливост) на активната супстанција (мифепристон и/или на мисопроствол;
- Тешка астма неконтролирана со терапија;
- Наследена порфирија;
- Дијагностицирана ектопична бременост.

Медицинскиот абортус не се препорачува кај пациентки со:

- Бубрежна инсуфициенција;
- Хепатална инсуфициенција;
- Нарушувања во коагулацијата;
- Тешка анемија;
- Неконтролирана епилепсија.

Следниве состојби не се контраиндикации за медицински прегледи:

Абортус, возраст, дијабетес, хипо/хипертироидизам, повеќеплодова бременост, дебелина, претходен царски рез, пушење, аномалии на утерусот или претходна хируршка интервенција поради цервикална патологија. Врз основа на достапните докази, дозите на мифепристон и мизопростволот кои кои се користат во медицинскиот абортус, овозможува доењето безбедно да продолжи без прекин.

Медикаментозен абортус во прв триместар е метод кој се одвива во 4 фази :

- Ултразвучна верификација на интраутерина бременост;
- Администрирање на мифепристон;
- Администрирање на мисопроствол;
- Ултразвучни контролни прегледи (1- 3) за потврда на успешен абортус.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Оваа студија беше проспективна студија спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Медицински факултет во Скопје, Република Северна Македонија, помеѓу март и ноември 2023 година. Лековите за медикаментозен абортус (мифепристон и мисопроствол) беа набавени и обезбедени на Клиниката за Гинекологија и акушерство преку превентивна програма за заштита

на здравјето на жените и децата од Министерството за здравство на Република Северна Македонија, а во тек е процедура за нивна официјална регитрација.

Се примени орален режим од 200 mg мифепристон, проследено со 800 mcg мизопроствол, сублингвална апликација (Medabone combi pack, Sun Pharamaceutical Industries, Netherlands) 36 часа подоцна. Само оние кои го завршија комплетно режимот на лекување беа вклучени во студијата. Гестациската старост беше потврдена со ултразвук кај сите пациентки со мерење на должината теме-тртица (CRL- crown lumph lengthh).

Инклузиони фактори беа:

- возраст над 18 години;
- верифицирана интраутерина бременост, со старост до 9 гестациски недели.

По детално ојаснување на процедурата, текот, ризиците, негативните ефекти од лековите и можниот исход, учесниците потпишаа информирана согласност за учеството во студијата.

Ексклузиони фактори се пациентки со:

- анемија (хемоглобин понизок од 9,5 g/dl);
- хепатална инсуфициенција;
- ренална инсуфициенција;
- дијабетес тип 1;
- надбубрежна инсуфициенција;
- коагулопатија;
- неконтролирана епилепсија;
- тешки кардиоваскуларни заболувања;
- алергија или нетолеранција кон мифепристон или мизопроствол,
- пациентки кои користат хронични орална кортикостероидна терпија или антикоагуланси.

Прва посета- започнување на процедурата на медикаментозен абортус

Кај пациентките се направи ултразвучна евалуација за утврдување на гестациската старост. Со оглед на тоа дека постојат варијации во ритамот на менструалниот циклус кај пациентките, за точно утврдување на гестациската старост се користеше ултравучниот параметар CRL (crown to rumph length). Потоа секоја пациентка беше упатена кај социјален работник на советување, по што се пристапи кон ординирање на терапија и пополнување на предвидениот прашалник потребен за целите на изработка на студијата. Во

присуство на доктор, пациентките го земаа првиот лек мифепристон (Mifepristone- Medabon), во доза 200 мг по орален пат со чаша вода и беа obserвирани половина час за евентуални несакани ефекти од лекот. На секоја пациентка и беше дадена соодветна доза мисопроствол, која се советува да ја прими 36 часа после земањето на мифепристонот. На учесниците им се даде и симптоматска терпија за третман на болка и гадење (аналгетик и антиеметик). Исто така, на учесниците им беше доделен прашалник во кој водеа писмена евиденција во домашни услови за обилноста и должината на крварењето, времето поминато од апликацијата на мисопроствол до исфрлање на продуктите од бременоста, јачината и должината на траењето на болката, други негативни ефекти од лекот и потребата од администрација на други симптоматски лекови. Секоја пациентка располагаше со контакт телефон од докторот истражувач, кој беше континуирано достапен за консултација и препораки за понатамошен третман и постапување врз основа на актуелната состојба. Секоја пациентка беше упатена на крвна слика и вредност на титар на β hCG (бета хорионски гонадотропин) со имуноесеј.

Втора посета-прва контрола, 15 ти ден од земање на мифепристон

Пациентките беа повикани по 15 дена од администрацијата на мифепристон, се колекционираа и прашалниците дадени за пополнување во домашни услови и се направи контролен хемограм и beta HCG (beta chorionic gonadotropin) титар. На денот на првата контрола се изврши контролна вагинална ултрасонографија. Се евалуираше и нотираше дебелината на ендометриумот, евентуалното присуство на интактен гестациски сакус, што укажуваше на продолжување на бременост или присуство на резидуални маси во утерус. Се направи корелација со beta HCG титарот. Хируршка евакуација на матката беше извршена врз основа на клинички индикации, како што се обилно или продолжено крварење или во случаи на продолжување бременоста, која се верифицираше со трансвагинален ултразвук како интактен гестациски сакус во шуплината на матката. Клиничкиот исход за успешен или неуспешен медикаментозен абортус беше оценет врз основа на целосно исфрлање на интраутерина содржина со (неуспешен) или без (успешен) хируршка интервенција. Резидуалните овулоплацентарни маси беа потврдени со хистопатолошка верификација на примероците од

киретажа (хируршко довршување на абортусот).

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23.0. За тестирање на нормалната дистрибуција на податоците беа користени тестовите Колмогоров-Смирнов и Шапиро Вилкс. Резултатите од статистичката анализа се прикажани во табели и слики. Атрибутивните променливи се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните променливи се прикажани со просечна, стандардна девијација, минимално-максимална, средна, интерквартален ранг. За споредба на резултатите помеѓу двете групи пациенти, користени се параметарски и непараметриски тестови за независност (Chi-square тест, Student t-тест за независни примероци, Mann-Whitney тест). Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани се вкупно 100 пациентки, од кои 90% со успешен, 10% со неуспешен абортус. Просечното времетраење на бременоста, потврдено со ултразвук, беше 45 ± 4.2 (34-57) дена. Стапката на успех на медикаментозен абортус беше 90% (90/100) - група со успешна процедура. Кај 10 пациенти беше потребна хируршка интервенција (10%) - група со неуспешна процедура, од кои 3 имаа ултрасонографски наоди на продолжување на бременоста. Кај пациентките кај кои се изврши интервенција (хируршко довршување на абортусот), резидуални овулоплацентарни маси беа потврдени кај 89% од случаите (8/10). Кај една пациентка имаше потреба од итна интервенција и трансфузија на крв поради тешко крвавење и хемоглобин од 60 g/l. Немаше случаи на ектопична бременост.

Возраста на пациентките имаше сигнификантно влијание на успешноста на абортусот ($p < 0.0001$). Пациентките со успешен абортус беа сигнификантно помлади од пациентките со неуспешен абортус (23.5 ± 3.2 vs 31.5 ± 4.4).

Табела

	статистички параметри (возраст/ години)			p-level
	n	mean ± SD	min - max	
Успешни- без RCUI	90	23.5 ± 3.2	18 - 30	t=11.98 ***p=0.00000
Неуспешни- со RCUI	10	32.5 ± 3.8	25 - 38	

t(Student t-test)

***sig p<0.0001

Согласно добиените резултати, од акушерската анамнеза на пациентките-претходни породувања и миссед абортуси беа сигнификантно асоцирани со неуспешен абортус (p=0.0017 и p=0.000001, соодветно).

Анамнестички податок за претходни породувања сигнификантно поретко беше добиен од пациентките со неуспешен абортус (33.33% vs 67.14%), додека пациентките со неуспешен абортус сигнификантно почесто имаа претходен миссед абортус (76.67% vs 24.29%).

Пациентките со неуспешен абортус сигнификантно поретко од пациентките со успешен абортус имаа историја на единечна бременост (46.67% vs 81.43%, p=0.00045).

Табела

варијабла		статистички параметри			p-level
		n	успешни n (%)	неуспешни n (%)	
Претходни породувања	да	57	47 (67.14)	10 (33.33)	Chi-square=9.8 **p=0.0017
	не	43	23 (32.86)	20 (66.67)	
Претходен миссед абортус	да	40	17 (24.29)	23 (76.67)	Chi-square=24.0 ***p=0.000001
	не	60	53 (75.71)	7 (23.330)	
Единечна бременост	да	71	57 (81.43)	14 (46.67)	Chi-square=12.3 ***p=0.00045
	не	29	13 (18.57)	16 (53.33)	

sig p<0.01, *sig p<0.0001

Гестациската недела на бременост имаше сигнификантно влијание на успешноста/неуспешноста на абортусот (p<0.0001). Споредбата на пациентките со успешен и неуспешен абортус поединечно по гестациски недели, покажа сигнификантно поретко неуспешен абортус кај пациентките во 6-та и 7-ма гестациска недела (13.33% vs 40%, p=0.0048; и 10% vs 32.86%, p=0.017, соодветно), а сигнификантно почест неуспешен абортус кај пациентките во 8-ма и 9-та гестациска недела (43.33% vs 8.57%, p<0.0001; и 20% vs 0%, p=0.0001, соодветно).

Табела

Гестациска старост/ недели	статистички параметри			p-level	difference test
	n	успешни n (%)	неуспешни n (%)		
5	18	13 (18.57)	4 (13.33)	Fisher's exact ***p=0.000	p=0.52
6	37	28 (40)	4 (13.33)		**p=0.0048
7	30	23 (32.86)	3 (10)		*p=0.017
8	13	6 (8.57)	13 (43.33)		***p=0.0000
9	2	0	6 (20)		**p=0.0001

*sig p<0.05, **sig p<0.01, ***sig p<0.0001

Статистичка сигнификантна позитивна корелација беше најдена меѓу гестациската недела на бременост и неуспешноста на абортусот (R=0.4157, p=0.000017).

На втората посета, 2 недели по процедурата, кај околу половина од жените сè уште постоеше вагинално крварење (53%).

Ултрасонографски измерена, дебелината на ендометриумот 15-тиот ден од почетокот на процедурата, просечно изнесуваше 8.49± 1.9 mm во групата пациентки со успешен абортус, 17.17 ± 4.09 mm во групата пациентки со неуспешен абортус, разликата од 8.68 mm беше статистички сигнификантна за p<0.0001. Значајно помала дебелина на ендометриумот беше измерена кај пациентките со успешен абортус.

Табела

	статистички параметри (дебелина на ендометриум на 14ти ден во mm)			p-level
	n	mean ± SD	min- max	
Успешни без RCUI	70	8.49± 1.9	5 - 11	t=14.7 ***p=0.00000
Неуспешни со RCUI	30	17.17 ± 4.0	10 - 23	

t(Student t-test)

***sig p<0.0001

hcg титарот беше анализиран кај 56 пациентки со успешен и 10 со неуспешен абортус и имаше просечна вредност од 574.14 ± 353.5 и 8569.53 ± 5085.2 miU/ml, соодветно во групата успешни и неуспешни абортуси; медијаната на вредноста на hcg имаше вредност 496 и 6876 miU/ml, соодветно во групата успешни и неуспешни абортуси.

Повисоките вредности на hcg параметарот во групата неуспешни абортуси споредено со групата успешни абортуси се потврдија и статистички како сигнификантни, за p<0.0001.

Табела

Абортуси без RCUI	статистички параметри (bhcg титар на 15 ти ден во miU/ml)				p-level
	n	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
успешни	56	574.14 ± 353.5	121 - 1203	496(220-876)	Z=7.2 ***p=0.000000
неуспешни	10	8569.53 ± 5085.2	2340 - 21000	6876(5540-10500)	

Z (Mann Whitney test)

***sig p<0.0001

ДИСКУСИЈА

Оваа студија потврди 90% ефективност на медикаментозниот абортус со комбинација од мифепристон и мизопроствол, со што им се придружува на останатите (31,32,33). Постаравозрастна пациентката, претходни мисетирани абортуси, мултигравидитетот и вонредна контрола (порано извршена од две недели по процедурата), беа независно поврзани со неуспешен медикаментозен абортус. Возраста и паритетот се веќе наведени и во други студии како прогностички фактори на неуспешен абортус и продолжување на бременоста по обид за прекинување бременост со мифепристон и мисопроствол (32,34,35). Во оваа студија, инциденцата на мисетирани абортуси беше значително поголема кај неуспешната група. Сепак, поради дефицит на елабориран биолошки механизам, потребно е оваа варијабла и понатаму подетално да се испитува. Неодамна се покажа дека експектативниот, конзервативен менаџмент може да го намали неуспехот на медикаментозниот абортус за 4% (36). Во неколку студии кои ги истражуваат методите на следење е детерминирано средно ниво на bhCG титар за успешен абортус- 219-251 IU/l, две до три недели по процедурата (37). Средна дебелина на ендометриумот беше 10,2-10,4 mm, околу 2-3 недели по успешната процедура (37). Вредноста од 10 mm беше утврдена од Fiala et al. кај 90% од пациентките по успешното медикаментозно прекинување на бременоста (33). Во норвешката студија, 85% од пациентите имале „празна матка“, каде што се користеше пресек од 15 mm (38). Значајни разлики беа пронајдени во средната серумска bhCG концентрација и просечната дебелина на ендометриумот во успешната наспроти неуспешната процедура. Одредување на контролен преглед по 3 недели од процедурата и двете техники во следен алгоритам (на пр. bhCG>400 IU/l и ендометријално ехо >13 mm) треба подетално да се испитуваат

проспективно, со цел да се добие подобра стапка на детекција на пациентки со неуспешен медикаментозен абортус. Резидуални овулоплацентарни маси беа хистопатолошки верифицирани кај 89% од примероците за киретажа, што укажува на тоа дека хируршката интервенција беше генерално медицински оправдана. Групата со неуспешен медикаментозен абортус беше контролирана значително порано од успешната група, така што предвремената контрола од предвидената, (две до три недели по започнување на процедурата) би можело да биде причина за голема разлика во нивоата на bhCG и ултрасонографскиот ехо комплекс. Сепак, во иднина доаѓа во предвид конзервативен третман кај уште поголем број на пациентки, кога би се конструирал алгоритам за менаџирање на процедурата со строго детерминирани критериуми.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2012.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice bulletin no. 143: medical management of first trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):676-92. ☒
3. World Health Organization, Medical Management of Abortion, page vii
4. Belokovskaya R, Ravikumar A, Arumugam D, Izadmehr S, Goddard GM, Geer EB, Levine AC. MIFEPRISTONE TREATMENT FOR MILD AUTONOMOUS CORTISOL SECRETION DUE TO ADRENAL ADENOMAS: A PILOT STUDY. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):846-853.
5. Dzuba IG, Grossman D, Schreiber CA. Off-label indications for mifepristone in gynecology and obstetrics. *Contraception.* 2015 Sep;92(3):203-5.
6. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campa A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002855.
7. Закон за абортус. „Службен весник на РМ“, бр.101 од 22 мај 2019 година.
8. Инструкции за прекинување на бременоста. „Службен весник на РМ“, бр. 318/19 од 31 декември 2020 г.
9. Hsia JK, Lohr PA, Taylor J, Creinin MD. Medical abortion with mifepristone and vaginal misoprostol between 64 and 70 days' gestation. *Contraception.* 2019

- Sep;100(3):178-181.
10. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. *Contraception*. 2000 Jan;61(1):41-6. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00119-5. PMID: 10745068 Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days.
 11. U.S. Food and Drug Administration. Mifeprex (mifepristone) information. Postmarket drug safety information for patients and providers . Silver Spring, MD: FDA; 2018.
 12. GenBioPro, Inc. Mifepristone tablets, 200mg for oral use. Highlights of prescribing information . Las Vegas, NV: GenBioPro, Inc.; 2019
 13. Ferguson I, Scott HJ *Obstet Gynaecol Can*. 2020 Dec;42(12):1532-1542.e2. doi: 10.1016/j.jogc.2020.04.006. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32912726 Systematic Review of the Effectiveness, Safety, and Acceptability of Mifepristone and Misoprostol for Medical Abortion in Low- and Middle-Income Countries.
 14. Lähteenmäki P, et al. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. *J Steroid Biochem* 1987;27:859-63.
 15. Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006 74(1):66-86.
 16. Mifepristone. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists: 2002. p. 3 109- II. do tuka
 17. Alan Guttmacher Institute. *Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide*. New York: The Alan Guttmacher Institute: 1999.
 18. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Lhman E, Shah IH. Induced abortion: rates and trends worldwide. *Lancet* 2007;370: 1338-45.
 19. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Geneva: WHO; 2003. 4. WHO Scientific Group. *Medical methods for termination of pregnancy: report*. Geneva: WHO; 1997
 20. Misoprostol AHFS drug information 200 1:2837-42
 21. Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. *Family Planning Perspectives* 1995;27(4): 142-8.
 22. Women's perceptions on medical abortion. Review article. *Contraception* 2006;74:11-5.
 23. Robson SC, et al. Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks' gestation (TOPS). *Health Technol Assess* 2009;13(53)
 24. a Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. *Family Planning Perspectives* 1995;27(4): 142-8.
 25. Henshaw RC, et al. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. *BMJ* 1993;307(6906):714-7.
 26. Honkanen H, von Hertzen H. Users' perspectives on medical abortion in Finland. *Contraception* 2002;65(6):419-23. f Honkanen H, et al.
 27. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG* 2004;111(7):715-25.
 28. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1998;57:83-8.
 29. Creinin MD, Burke AE. Methotrexate and misoprostol for early abortion: A multicenter trial. *Acceptability. Contraception* 1996;54:19-22
 30. Wiebe ER. Abortion induced with methotrexate and misoprostol: a comparison of various protocols. *Contraception* 1997;55:159-63.
 31. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1998;13:2962-5.
 32. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GM. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. *BJOG*. 2002;109:1281-9.
 33. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 109:190- 5.
 34. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Prediction of late failure after medical abortion from serial beta-hCG measurements and ultrasonography. *Hum Reprod*. 2004;19:85- 9.
 35. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception*. 2000;62:297- 303.
 36. Rorbye C, Norgaard M, Vestermark V, Nilas L. Medical abortion. Defining success and categorizing failures. *Contraception*. 2003;68:247- 51.

37. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotrophin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception*. 2001;63:
38. Acharya G, Haugen M, Brathen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:390-4.