

Lijekovi i metode | Drugs and procedures



Medikamentozni prekid neželjene trudnoće

Medical termination of unplanned pregnancy

Natalija Vuletić¹, Jelena Ivandić¹, Nataša Smajla¹, Marko Klarić¹, Herman Haller¹ ¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka; Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci**Deskriptori**POBAČAJ, ARTIFICIJELNI – metode; MIFEPRISTON;
MISOPROSTOL; ABORTIVI**Descriptors**ABORTION, INDUCED – methods; MIFEPRISTONE;
MISOPROSTOL; ABORTIFACIENT AGENTS

SAŽETAK. Medicinski pobačaj se definira kao prekid trudnoće pomoću lijekova. Mifepriston u kombinaciji s mizoprostolom najčešći je oblik medikamentoznog prekida trudnoće. Cilj je ovoga rada predstaviti primjenjivost i učinkovitost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u Kliničkom bolničkom centru Rijeka gdje se primjenjuje od sredine 2015. godine. Medicinski pobačaj u KBC Rijeka vrši se prema protokolu Svjetske zdravstvene organizacije za medikamentozni prekid trudnoće od 9. do 12. tjedna trudnoće, a sastoji se od jednokratne peroralne primjene mifepristona u dozi od 200 mg i nakon 36–48 sati vaginalne ili bukalne primjene mizoprostola u dozi od 800 mcg. Nakon 6 sati od primjene prve doze mizoprostola učini se procjena stanja ginekološkim i ultrazvučnim pregledom te u slučajevima nedovršenog pobačaja nastavlja se svaka 3 sata s primjenom mizoprostola bukalnim putem u dozi od 400 mcg do najviše 4 dodatne primjene (2400 mcg kumulativne doze mizoprostola). Kombinacijom navedenih lijekova u 860 slučajeva postignuta je uspješnost od 99% (N=851) prekida trudnoće, a u 9 (1,0%) neuspjelih slučajeva prekid trudnoće dovršen je sljedećeg dana kirurškim putem. Ukupna stopa ostatnog tkiva trofoblasta (tzv. rezidua) u navedenoj studiji iznosila je 1,9%. Medikamentozni pobačaj predstavlja sigurnu i učinkovitu metodu prekida neželjenih trudnoća.

SUMMARY. Medical termination is defined as a termination of pregnancy by medications. Mifepristone in combination with misoprostol is the most common protocol of use for medical termination of pregnancy. The aim of this paper is to present the applicability and efficiency of medical termination of unplanned pregnancies at Clinical Hospital Center (CHC) Rijeka, where it has been practiced since the mid-2015. In CHC Rijeka we follow the protocol of the World Health Organization for medical termination of pregnancy from nine up to 12 weeks of gestation. It consists of a single dose of mifepristone 200 mg administered orally, followed by vaginal or buccal administration of misoprostol 800 mcg after 36–48 hours. After six hours of the first dose of misoprostol, gynecological and ultrasound examination determines whether the termination has occurred. In cases of uncompleted termination, the treatment is continued every three hours with the use of buccal misoprostol in a dose of 400 mcg to a maximum of four additional doses (2400 mcg of cumulative dose of misoprostol). Following the above procedure in 860 cases a success rate of 99% was achieved in the termination of pregnancies. Unresolved nine (0.1%) women underwent surgical removal of pregnancy. Total rate of residual tissue of the trophoblast (so-called residua) in this study was 1.9%. Medical termination of unwanted pregnancy represents a safe and effective method of abortion.

U Republici Hrvatskoj namjerni prekid neželjene trudnoće legalan je i obavlja se (u trenutku pisanja članka) prema još uvijek važećem zakonu iz 1978. godine.¹ Članak 15. navedenog zakona navodi: „Prekid trudnoće se može izvršiti do isteka deset tjedana od dana začeća”, što podrazumijeva 12 tjedana gestacije, a može ga se izvoditi sukladno članku 17. istoimenog zakona isključivo „u bolnicama koje imaju organiziranu jedinicu za ginekologiju i porodništvo”. Izuzetak od ovog pravila (član 17.) čine ustanove „koje za to posebno ovlasti republički organ uprave nadležan za zdravstvo”.¹

Kirurški prekid trudnoće i dalje je uobičajen u većini bolničkih zdravstvenih ustanova Republike Hrvatske koje su ovlaštene vršiti prekid trudnoće, a uključuje dilataciju vrata maternice i aspiraciju sadržaja materijata vakuum-pumpom. Noviju mogućnost preki-

da trudnoće predstavlja uporaba lijekova s ciljem dovršenja neželjene trudnoće, tzv. medikamentozni prekid trudnoće.²

Mifepriston kombiniran s mizoprostolom predstavlja najčešći oblik medikamentoznog prekida trudnoće.

Mifepriston je sintetički steroid koji se vezuje za progesteronski receptor sa znatno većim afinitetom u odnosu na progesteron, ali pritom bez aktivacije receptora te posljedično ima antiprogesteronski učinak. Mifepriston dovodi do nekroze decidue, smekšanja

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1575-8936>
Klinika za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka,
Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci,
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-pošta: haller.herman@gmail.com

Primljeno 20. ožujka 2019., prihvaćeno 20. siječnja 2020.

vrata maternice, povećava kontraktilnost tijela maternice nakon 24–36 sati od primjene, te povećava 5 puta osjetljivost na prostaglandine.³

Mizoprostol je analog prostaglandina E1, a mehanizam djelovanja mizoprostola započinje vezanjem masne kiseline mizoprostola za specifične receptore na miometrijskim stanicama. Ova interakcija uzrokuje inhibiciju adenilciklaze koja posljedično smanjuje koncentraciju cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), pospješuje se ulazak kalcija kroz kalcijске kanale, intracelularna koncentracija kalcija raste te se shodno tome povećava uterina kontraktilnost.⁴ Mizoprostol se vrlo dobro apsorbira kroz sluznicu te se može primjenjivati oralno, bukalno, sublingvalno, vaginalno i rektalno. Mizoprostol kao jedini lijek u medikamentoznom prekidu trudnoće značajno je manje učinkovit u odnosu na kombinaciju mifepristona i mizoprostola.^{5,6} Američka uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je 2000. godine mizoprostol kao supstancu koju se može koristiti za prekid trudnoće.⁷

Mizoprostol je trenutno registriran u Republici Hrvatskoj, a registracija mifepristona je u trenutku pisanja ovoga članka upravo dovršena (15. veljače 2019. godine).

U svijetu su trenutno u uporabi različiti protokoli za medikamentozni prekid neželjene trudnoće s kombinacijom navedenih lijekova (mifepristona i mizoprostola).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) izdala je brošuru o sigurnom pobačaju (*safe abortion*) u kojoj navodi potrebne elemente za sigurno dovršenje trudnoće uz ublažavanje bolova i rješavanje mogućih neželjenih događaja.² Protokol koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija kod namjernog prekida trudnoća do 9. tjedna gestacije računajući od zadnje menstruacije (63 dana) sastoji se od primjene mifepristona 200 mg oralno, potom ovisno o tjednima trudnoće slijedi mizoprostol u dozi od 400 µg (ako je trudnoća do 7 tjedana gestacije) ili mizoprostol u dozi od 800 µg (ako se radi o trudnoći iznad 7 tjedana gestacije). Kod trudnoća od 9 do 12 tjedana gestacije (63 – 84 dana) SZO preporučuje primjenu mizoprostola u dozi od 800 µg vaginalno, potom 400 µg vaginalno ili sublingvalno, svaka 3 sata do ukupno 5 doza i to 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona.²

Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency* – EMA) preporučuje primjenu mifepristona u dozi od 600 mg oralno, a nakon 36 – 48 h slijedi jednokratna primjena mizoprostola od 400 µg.⁸

Cilj ovoga rada bio je predstaviti primjenjivost i učinkovitost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkoga bolničkoga centra Rijeka (KBC Rijeka).

Ispitanice i metode

Prospektivno istraživanje obuhvatilo je razdoblje od travnja 2015. godine do prosinca 2017. godine u kojemu je primijenjen medikamentni pristup u dovršenju neželjenih trudnoća u KBC Rijeka.

Istraživanje je sprovedeno sukladno etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine.

U navedenom razdoblju nakon ishodovanja potrebnih dozvola za interventni uvoz mifepristona i mizoprostola te odobrenja povjerenstva za lijekove KBC Rijeka, započeli smo s primjenom medikamentoznog pobačaja. Žene su detaljno informirane o postupku medikamentoznog prekida trudnoće te je nakon potpisivanja informiranog pristanka i uz priloženu medicinsku dokumentaciju (kompletna krvna slika, krvna grupa i Rh-faktor te nalaz izabranog ginekologa primarne zdravstvene zaštite koji je potvrdio trudnoću), započet je navedeni postupak. Korišten je protokol Svjetske zdravstvene organizacije za medikamentozni prekid trudnoće od 9. do 12. tjedna gestacije.² Navedeni protokol primijenjen je kod svih žena s neželjenom trudnoćom, a uključuje jednokratnu peroralnu primjenu mifepristona u dozi od 200 mg koji ženama ordinira specijalist ginekolog nakon ultrazvučnog pregleda u ambulanti Poliklinike. U pravilu 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona žene su bile zaprimljene u sklopu jednodnevne kirurgije Klinike za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka te im se nakon ponovnog ultrazvučnog pregleda (na aparatu Aloka Prosound Alpha 6) aplicirao mizoprostol u dozi od 800 µg vaginalno ili bukalno. Nakon 6 sati od primjene prve doze mizoprostola učinjena je procjena stanja ponovljenim ultrazvučnim pregledom te u slučajevima nedovršenog pobačaja nastavljalno se svaka 3 sata s primjenom mizoprostola bukalnim putem u dozi od 400 µg do najviše 4 dodatne primjene, odnosno najviše 2.400 µg kumulativne primjene mizoprostola (800 + 400 + 400 + 400 + 400 µg) po jednom pokušaju dovršenja trudnoće. Žene koje tijekom 24 sata u Klinici nisu uspjele pobaciti bile su sljedećeg dana podvrgnute evakuaciji i kiretaži.

S ciljem provođenja detaljne analize izrađen je zasebni upitnik koji je sadržavao sljedeće podatke: dob žene, godine školovanja, trenutno zaposlenje, reprodukcijisku anamnezu, korištenje kontracepcije, datum zadnje menstruacije, tjedne trudnoće (prema amenoreji i prema ultrazvučnom nalazu), datum kada je ordiniran mifepriston, ishod nakon mifepristona, datum korištenja mizoprostola, način aplikacije mizoprostola, dodatnu dozu mizoprostola, način dodatne aplikacije mizoprostola, potrebu za kirurškim zahvatom radi dovršenja pobačaja, primijenjene analgetike, praćenje žene radi evidencije pojave komplikacija medikamentoznog pobačaja (krvarenje, potreba za kiretažom

TABLICA 1. OPĆE ZNAČAJKE ŽENA (N=860) KOJE SU IMALE MEDIKAMENTOZNI PREKID NEŽELJENE TRUDNOĆE

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF WOMEN (N=860) WHO UNDERWENT MEDICAL TERMINATION OF UNPLANNED PREGNANCY

Značajke žena / General characteristics of women	Broj / Number	(%)
Dobna raspodjela (pune godine života) / Age		
16 – 17	10	(1,2%)
18 – 19	39	(4,5%)
20 – 24	173	(20,1%)
25 – 29	176	(20,5%)
30 – 34	193	(22,4%)
35 – 39	170	(19,8%)
40 – 44	92	(10,7%)
45 – 49	7	(0,8%)
Godine školovanja / Years of education		
≤ 8	52	(6,0%)
9 – 12	593	(69,0%)
13 – 16	149	(17,3%)
≥ 17	66	(7,7%)
Vrsta zaposlenja / Employment		
Državna tvrtka / Public sector	189	(22,0%)
Privatni sektor / Private sector	301	(35,0%)
Vlastiti obrt / Own business	16	(1,9%)
Učenica / Schoolgirl	21	(2,4%)
Studentica / Student	118	(13,7%)
Nezaposlena / Unemployed	212	(24,7%)
Drugo / Other	3	(0,3%)

isključivo kao metodom zaustavljanja obilnog krvarenja, potreba za transfuzijom krvnih pripravaka, kiretaža radi sumnje na reziduu, potvrda patohistološkog nalaza rezidua) koje su praćene do 60 dana nakon primijenjenog postupka.

Podatci su izraženi u apsolutnim brojevima i postocima. U analizi podataka korištena je deskriptivna statistika u programu *Statistica (Version 10)* te u *Microsoft Excelu*.

Rezultati

KBC Rijeka započeo je s primjenom medikamentoznog prekida neželjene trudnoće 20. travnja 2015. U razdoblju od travnja 2015. do prosinca 2017. učinjeno je ukupno 1052 prekida neželjenih trudnoća sukladno važećem Zakonu (NN 18/78).¹ Od navedenog broja, a sukladno želji žene i odsutnosti kontraindikacija, njih 860 (81,7%) inducirano je medikamentoznim putem. Osnovne karakteristike žena koje su imale medikamentozni prekid trudnoće (dob, godine školovanje i vrsta zaposlenja) prikazane su u tablici 1., a reprodukcijski podatci u tablici 2. Prema dobnoj raspodjeli nije bilo djevojaka mlađih od 16 godina u kojih je metoda medikamentoznog prekida trudnoće provedena, a najveći udio čine žene u dobi od 20 do 39 godina starosti, ukupno 712 žena (82,8%). Najveći udio čine žene sa

TABLICA 2. REPRODUKCIJSKE ZNAČAJKE ŽENA (N=860) KOJE SU IMALE MEDIKAMENTOZNI PREKID NEŽELJENE TRUDNOĆE

TABLE 2. REPRODUCTIVE CHARACTERISTICS OF WOMEN (N=860) WHO UNDERWENT MEDICAL TERMINATION OF UNPLANNED PREGNANCY

Reprodukcijске značajke žena / Reproductive characteristics	Broj / Number	(%)
Broj prethodnih poroda / Number of previous deliveries		
0	375	(43,6%)
1	161	(18,7%)
2	241	(28,0%)
≥ 3	83	(9,7%)
Broj prethodnih namjernih pobačaja / Number of previous induced terminations		
0	643	(74,8%)
1	158	(18,4%)
2	34	(4,0%)
≥ 3	25	(2,9%)
Broj prethodnih spontanijih pobačaja / Number of previous spontaneous miscarriages		
0	825	(95,9%)
1	24	(2,8%)
2	4	(0,5%)
≥ 3	7	(0,8%)
Broj ektopičnih trudnoća / Number of ectopic pregnancies		
0	857	(99,7%)
1	3	(0,3%)
Broj žena s prethodnim carskim rezom / Number of women with previous cesarean section	39	(4,5%)
Korištenje kontracepcije / Use of contraceptive methods		
Bez kontracepcije / Without contraception	583	(67,8%)
Prekinuti snošaj / Coitus interruptus	99	(11,5%)
OHK / COC	29	(3,4%)
Prezervativ / Male condoms	120	(13,9%)
Intrauterini uložak / IUD	2	(0,2%)
Ostale metode / Others	27	(3,1%)

srednjom stručnom spremom, njih 69,0% (Tablica 1). Žena bez prethodnog poroda (nulipara) ima 43,6%, a 74,8% žena je navelo da nisu prethodno imale namjerni prekid trudnoće (Tablica 2). U navedenoj skupini ispitanica bilo je 327 (38%) žena bez prethodnih trudnoća (primigravida).

Za medikamentozni prekid trudnoće odlučilo se i 39 žena (4,5%) čije su ranije trudnoće završile carskim rezom (Tablica 2).

U analiziranoj skupini žena u razdoblju od tri mjeseca prije namjernog prekida trudnoće najveći udio ispitanica (67,8%) nije koristilo nikakvu zaštitu, 11,5% ih je kao kontracepciju koristilo prekinuti snošaj, 3,4% žena uzimale su oralne hormonske kontraceptive, njih 14% koristilo je prezervativ, dok je 0,2% imalo intra-

TABLICA 3. USPJEŠNOST MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA NEŽELJENE TRUDNOĆE

TABLE 3. EFFICIENCY OF MEDICAL TERMINATION OF UNPLANNED PREGNANCY

Uspješnost medikamentoznog pobačaja / Efficacy of medical termination	Nulipare / Nulliparous N=375		Žene s najmanje jednim porodom / Pluriparous N=485		Ukupno (sve žene) / Total N=860	
	Broj / Number	(%)	Broj / Number	(%)	Broj / Number	(%)
Pobacila nakon mifepristona 200 mg (unutar 36–48 sati od primjene) / Termination after mifepristone 200 mg (within 36–48 h of administration)	11	(2,9%)	12	(2,5%)	23	(2,7%)
Pobacila nakon mifepristona 200 mg + mizoprostola 800 µg / Termination after mifepristone 200 mg + misoprostol 800 µg	285	(76%)	395	(81,4%)	680	(79,0%)
Potrebna 1 dodatna aplikacija mizoprostola od 400 µg / One additional application of misoprostol 400 µg is required	61	(16,3%)	55	(11,3%)	116	(13,5%)
Potrebne 2 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Two additional applications of misoprostol 400 µg are required	13	(3,5%)	13	(2,7%)	26	(3,0%)
Potrebne 3 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Three additional applications of misoprostol 400 µg are required	2	(0,5%)	1	(0,2%)	3	(0,4%)
Potrebne 4 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Four additional applications of misoprostol 400 µg are required	2	(0,5%)	1	(0,2%)	3	(0,4%)
Neuspjeli medikamentozni prekid trudnoće – dovršen kirurški / Failed medical termination of pregnancy – completed by surgery	1	(0,3%)	8	(1,6%)	9	(1,0%)

uterini uložak. Preostalih 3,1% otpada na ostale oblike kontracepcije (postkoitalna kontracepcija, kombinirana kontracepcija, kemijska kontracepcija, prirodne metode i druge) (Tablica 2).

Rezultati uspješnosti primjene ranije navedenog protokola medikamentoznog prekida trudnoće prikazani su u Tablici 3. Prema našim rezultatima jednokratna uporaba mifepristona u dozi od 200 mg peroralno u 773 (89,9%) slučajeva ne uzrokuje nikakve smetnje, u 60 (7,0%) dovodi do pojave krvarenja, a započeti pobačaj je zabilježen u 3 (0,3%) slučaja. Od ukupnog broja žena u njih 23 (2,7%) uslijedio je potpuni pobačaj unutar 36 – 48 sati od primjene mifepristona.

Nakon primjene mifepristona unutar 36 – 48 sati u 1 (0,12%) slučaju bila je potrebna kiretaža. Naime, pacijentica je 15 sati nakon primjene mifepristona razvila epileptički napad (preegzistirajuća bolest pacijentice) te je učinjeno kirurško dovršenje neželjene trudnoće. Od ukupno 23 žene koje su pobacile unutar 36 – 48 sati od primjene mifepristona u dozi od 200 mg, u njih 19 je ordinirana terapija mizoprostolom 400 µg bukalno radi ultrazvučno vidljivih heterogenih odjeka u materištu, a radi poticanja kontrakcije maternice s ciljem eventualnog dovršenja ekspulzije ostataka trofoblasta i decidue kao i radi hemostatskog učinka.

Nakon 36 – 48 sati od primjene mifepristona u 837 žena učinjen je ultrazvučni pregled te se aplicirao

mizoprostol u dozi od 800 mcg. U 96,9% slučajeva mizoprostol je bio apliciran vaginalno, dok je u preostalih 3,1% slučajeva bio apliciran bukalno. Odluka o vaginalnoj aplikaciji mizoprostola inicijalno se temeljila na preporuci SZO-a za prekid trudnoće do 12. tjedna. Štoviše, navodi se manja učestalost nuspojava kod navedenog načina aplikacije², a bukalna primjena mizoprostola komfornija je i jednostavnija jer žena sama primjenjuje tabletu.

Uspješnost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u 860 žena po ranije opisanom protokolu (mifepriston 200 mg + mizoprostol 800 mcg nakon 36 – 48 h) postignuta je u 680 slučajeva (79,0%) tako da je u njih prosječni boravak na Klinici trajao 6 h. Njih 116 (13,5%) je pobacilo nakon dodatne aplikacije mizoprostola u dozi od 400 µg (Tablica 3). Nakon 4 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 mcg pobacilo je ukupno 99% žena. U 9 slučajeva (1,0%) medikamentozni pobačaj nije uspio, a za ponavljanje čitavog ciklusa nije se odlučila niti jedna žena i kod svih je pobačaj dovršen kirurškim putem sljedećeg dana. U ovu skupinu žena ubrojena je i prethodno opisana žena koja je prokrvarila nakon primjene mifepristona.

Svakoj ženi je nakon aplikacije mizoprostola bio ponuđen analgetik, peroralno ili parenteralno, najčešće nesteroidni antireumatik (ibuprofen).

S obzirom na tjedne trudnoće (Tablica 4), najviše trudnoća, njih 283 (32,9%) prekinuto je u gestaciji od

TABLICA 4. USPJEŠNOST MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE SUKLADNO TJEDNIMA GESTACIJE I UKUPNOJ DOZI MIZOPROSTOLA
TABLE 4. EFFICIENCY OF MEDICAL TERMINATION ACCORDING TO GESTATIONAL AGE AND TOTAL DOSE OF MISOPROSTOL

Tjedni trudnoće / Gestational age	Mifepriston / Mifepristone	Broj aplikacija mizoprostola nakon mifepriston (200 mg) / Number of application of misoprostol after mifepristone (200 mg)			Neuspjeh / Failure	Ukupno / Total
	200 mg	1. (800 µg)	2. (400 µg)	3.–4.–5. (400 µg)		
6	11 (9,2%)	94 (79,0%)	8 (6,7%)	4 (3,4%)	2 (1,7%)	119 (13,8%)
7	5 (1,9%)	225 (83,3%)	32 (11,9%)	5 (1,9%)	3 (1,1%)	270 (31,4%)
8	5 (1,7%)	221 (78%)	46 (16,3%)	10 (3,5%)	1 (0,4%)	283 (32,9%)
9	1 (0,9%)	94 (80,3%)	14 (12%)	6 (5,1%)	2 (1,7%)	117 (13,7%)
10	1 (2,2%)	33 (73,3%)	6 (13,3%)	5 (11%)	0	45 (5,2%)
11	0	13 (50%)	10 (38,5%)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	26 (3,0%)
Ukupno / Total	23 (2,7%)	680 (79,1%)	116 (13,5%)	32 (3,7%)	9 (1,0%)	860 (100%)

8 tjedana (određenoj ultrazvukom). Najveća uspješnost po primjeni mifepristona 200 mg i jednokratnoj primjeni mizoprostola 800 µg postignuta je u 6. i 7. tjednu trudnoće. Udio neuspješno dovršenih medikamentoznih prekida trudnoće najveći je u 11. tjednu trudnoće (1 slučaj, što čini 3,8% i statistička obrada s obzirom na relativno mali broj nije moguća).

Od 860 medikamentožno prekinutih neželjenih trudnoća, njih 852 (99,1%) bile su jednoplodne, u sedam (0,8%) slučajeva radilo se o blizanačkoj trudnoći, a u jednom (0,1%) slučaju o troplodnoj trudnoći. Sve višepodne trudnoće uspješno su prekinute primjenom navedenog protokola.

Analizirajući podatke o ranim komplikacijama medikamentoznog prekida trudnoće nije zabilježen niti jedan slučaj obilnijeg krvarenja unutar 48 sati od uspješnog pobačaja nakon primjene kombinacije lijekova. U skupini žena koje su uspješno dovršile trudnoću medikamentoznim putem (N=851) u 830 (97,5%) slučajeva nisu zabilježene kasne komplikacije. U 4 slučaja (0,5%) zabilježeno je produljeno krvarenje koje nije zahtijevalo medicinsku intervenciju. Navedene žene s kliničkom slikom produljenog krvarenja pratili smo ultrazvučnim pregledom i određivanjem serumске razine βhCG te tako isključili znakove za reziduu. Ostatak dijelova koncepta, rezidua trofoblasta koja je patohistološki dokazana zabilježena je u 16 (1,9%) slučajeva, dok je u jednom dodatnom slučaju (0,1%) učinjena kiretaža pod sumnjom na reziduu, no ista nije patohistološki dokazana. U dvije pacijentice s patohistološki dokazanom reziduom, a radi produljenog krvarenja i posljedične anemije, primijenjena je transfuzija krvnih pripravaka. Nije evidentiran niti jedan slučaj razvoja upalnog stanja u smislu endometritisa ili

adneksitisa (engl. PID – *pelvic inflammatory disease*) (Tablica 5).

Nepredviđeni hitni prijem u bolnicu zabilježen je u 18 (2,1 %) slučajeva. Jedna pacijentica (0,1%) bila je hospitalizirana u razdoblju unutar 48 h – 7 dana od pobačaja radi obilnijeg krvarenja koje je sanirano intravenskom primjenom uterotonika. Hitni prijem u bolnicu unutar 8 – 30 dana od pobačaja zabilježen je u 8 slučajeva (0,9%), u 7 pacijentica učinjena je kiretaža pod sumnjom na reziduu, a jedna pacijentica je hospitalizirana radi obilnijeg krvarenja koje je sanirano primjenom uterotonika. Devet pacijentica (1,1%) primljeno je u hitnoći nakon 30. dana od pobačaja te su podvrgnute kiretaži pod sumnjom na reziduu trofoblasta.

Analizirajući podatke 399 pacijentica koje su došle na kontrolni UZV pregled u KBC Rijeka nakon završetka sljedeće menstruacije po medikamentoznom pobačaju, rezultati pokazuju da je u prosjeku krvarenje po pobačaju trajalo 10,5 dana, medijan iznosi 9, minimalno krvarenje iznosi dva dana, a maksimalno 58 dana. Standardna devijacija iznosi 6,72.

Prosječno trajanje bolova nakon pobačaja iznosi 1,2 dana, medijan iznosi 1, maksimalno 19 dana. Standardna devijacija iznosi 2,1.

U prosjeku je potrebno 1,3 dana da se pacijentice vrate u normalnu životnu i radnu aktivnost nakon uspješnog medikamentoznog pobačaja neželjene trudnoće.

Prva menstruacija nakon medikamentoznog prekida neželjene trudnoće nastupila je u prosjeku 34. dana s medijanom od 31 dana, uz standardnu devijaciju od 13,8. Minimalna vrijednost je 16 dana, a maksimalna 150 dana (Tablica 6).

TABLICA 5. KASNE KOMPLIKACIJE MEDIKAMENTOZNO DOVRŠENIH NEŽELJENIH TRUDNOĆA (N=851)

TABLE 5. LATE COMPLICATIONS OF MEDICAL TERMINATION OF UNPLANNED PREGNANCY (N=851)

Kasne komplikacije medikamentoznog pobačaja / Late complications of medical termination	N	%
Nema komplikacija / No complication	830	97,5
Rezidua – histološki dokazana / Retained products of conception – histologically confirmed	16	1,9
Rezidua – histološki nije dokazana / Retained products of conception – histologically not verified	1	0,1
Produljeno krvarenje – nije kiretirana / Prolonged bleeding – without curettage	4	0,5
Ukupno / Total	851	100

TABLICA 6. PRAĆENJE NAKON MEDIKAMENTOZNOG PREKIDA TRUDNOĆE N=399

TABLE 6. FOLLOW UP AFTER MEDICAL TERMINATION OF PREGNANCY N=399

	Dani / Days	Medijan / Median	Min	Max	Standardna devijacija / Standard deviation
Trajanje krvarenja / Duration of bleeding	10,5	9	2	58	6,72
Trajanje bolova / Duration of pain	1,2	1	0	19	2,10
Vrijeme potrebno da se vrati u normalnu životnu aktivnost / Time required to return to normal life activity	1,3	1	0	30	2,7
Broj dana od pobačaja do menstruacije / Days from medical abortion to menstruation	34	31	16	150	13,8

Rasprava

Prema podacima SZO-a u svijetu se svake godine učini 40 – 50 milijuna pobačaja, tj. 125.000 prekida neželjenih trudnoća na dan.⁹ U Hrvatskoj je u 2017. godini učinjeno 2.416 legalno induciranih pobačaja.¹⁰

Procjenjuje se da se svake godine u svijetu izvede 22 milijuna ilegalnih (nesigurnih) pobačaja koji uzrokuju smrt oko 47.000 žena. Oko 5 milijuna žena ima neku od komplikacija uslijed izvođenja nesigurnih pobačaja.¹¹ Siguran pobačaj trebao bi ostati dostupan žena-

ma putem zakonske regulative i putem organizirane zdravstvene zaštite.¹

Kirurški prekid trudnoće, bilo vakuum aspiracijom, bilo evakuacijom i kiretažom, poznata je metoda još od 1960-ih godina.¹² Medicinski pobačaj je postao alternativna metoda prekida trudnoće u prvom tromjesečju pojavom prostaglandina sedamdesetih godina i antiprogesterona osamdesetih godina prošlog stoljeća. Lijekovi koji su se najviše proučavali su prostaglandini, mifepriston i metotreksat kao zasebni lijekovi te kao njihove kombinacije.¹³

Danas u svijetu postoje različiti protokoli primjene lijekova u prekidu trudnoće. U SAD-u po preporuci FDA prvi način primjene uključuje 600 mg mifepristona i 400 µg mizoprostola, nakon čega je slijedila ginekološka kontrola 14. dan nakon pobačaja. U slučaju da nije došlo do ekspanzije, u obzir je dolazila vakuum aspiracija. Učinkovitost takvog načina prekida trudnoće do 7 tjedana gestacije iznosi 92%. Potpuni pobačaj se navedenim protokolom postiže u 96 – 98% trudnoća do 6 tjedana gestacije, 91 – 95% trudnoća do 7 tjedana gestacije i manje od 85% u gestaciji većoj od 7 tjedana. Obje medikamentozne komponente (mifepriston i mizoprostol) primjenjivale su se po ovom protokolu oralno.⁴

Uz prethodno opisane protokole Svjetske zdravstvene organizacije i Europske agencije za lijekove sličan pristup ima i Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) koji kod medikamentoznog prekida trudnoće do 63 dana gestacije preporučuje dozu mifepristona od 200 mg oralno, nakon čega 24 – 48 h kasnije slijedi vaginalna, bukalna ili sublingvalna primjena mizoprostola od 800 mcg. Kod trudnoća do 49. dana gestacije nakon primjene mifepristona od 200 mg nakon 24 – 48 h slijedi primjena mizoprostola od 400 µg oralno. U slučaju da pobačaj ne nastupi četiri sata nakon primjene mizoprostola kod žena koje su između 50 i 63 dana gestacije, preporučuje se slijedeća doza mizoprostola od 400 µg vaginalnim ili oralnim putem. Kod medikamentoznih pobačaja od 9 – 13 tjedana gestacije preporučuje se 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona od 200 mg primjena mizoprostola od 800 µg vaginalno, nakon čega slijedi mizoprostol od 400 µg u trosatnim intervalima do maksimalno 4 doze vaginalno ili bukalno.¹⁴

Metaanaliza četiriju randomiziranih studija pokazuje da je djelotvornost mifepristona u dozi od 200 mg u protokolu SZO-a jednaka kao i 600 mg u FDA protokolu.¹⁵ Manja doza lijeka smanjuje rizik od nuspojava te smanjuje trošak, a različiti načini primjene mizoprostola (vaginalni, bukalni i sublingvalni) povećavaju učinkovitost medikamentoznog prekida trudnoće.¹⁵

Prema provedenim randomiziranim komparativnim studijama koje su uspoređivale različite načine primjene mizoprostola nakon mifepristona, dokazana je veća stopa uspjeha u grupi gdje je mizoprostol apli-

ciran vaginalno (95 – 98%) u usporedbi s oralnom primjenom (87 – 90%) gdje je i pojavnost nuspojava nešto veća.¹⁵ Sublingvalni način primjene pokazao je sličnu učinkovitost kao i vaginalni, ali s više nuspojava, dok je bukalni način primjene pokazao najvišu stopu uspjeha u usporedbi sa vaginalnim načinom primjene.¹⁵

U Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka primijenjen je protokol koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija za trudnoće do 84. dana gestacije. U relativno kratkom razdoblju (ukupno 32 mjeseca) u kojem smo analizirali sve žene koje su se odlučile za medikamentozni prekid neželjene trudnoće uspjeli smo potvrditi kako je medikamentozni prekid trudnoće sigurna i učinkovita metoda.

Uspjeh medikamentoznog prekida trudnoće defini- ra se kao pobačaj koji ne zahtijeva vakuum aspiraciju.¹⁶ Uspjeh medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u KBC Rijeka iznosi 99%, a prema podacima iz literature pobačaj učinjen po identičnom protokolu (mifepri- ston 200 mg nakon kojeg slijedi mizoprostol bukal- no ili vaginalno) iznosi 95 – 99%.¹⁷

Prema drugim podacima iz literature, uspoređujući kirurški i medikamentozni prekid trudnoće, uspješ- nost kirurškog prekida trudnoće iznosi 97,7%, a uspješnost medikamentoznog pobačaja iznosi 94,1%.¹⁸ Postotak komplikacija je nešto veći kod kirurškog prekida trudnoća te tako pojava zdjelične upalne bole- sti (PID) iznosi 0,5% u usporedbi s medikamentoznim prekidom gdje iznosi 0,01 – 0,21%¹⁹, stoga je potreba za antibiotskom zaštitom veća kod kirurškog prekida trudnoće. Jedna od prednosti medikamentoznog po- bačaja u usporedbi s kirurškim jest neinvazivnost, a samim time mogućnost komplikacije perforacije ma- ternice smanjena je na minimum. Stopa perforacije maternice kod kirurškog prekida trudnoće iznosi prema podacima iz literature 0,05%.²⁰

Stopa neuspjeha medikamentoznog prekida trud- noće u ovoj analizi iznosi 1%, tj. potrebno je bilo kirur- ško dovršenje (aspiracija materišta) po neuspjeloj pri- mjeni mifepristona i mizoprostola, dok se prema po- daccima iz literature stopa neuspjeha kreće od 2% do 8%.^{21,22}

Rani neželjeni učinci uglavnom su povezani s djelo- vanjem mizoprostola i očituju se kao mučnina s pojav- nošću od 29 – 66%, povraćanje (5 – 40%), proljev (5 – 35%), glavobolja (13 – 40%), vrtoglavica (12 – 37%), te promjene u regulaciji tjelesne temperature (9 – 41%). Potonja se manifestira kao povišena tjelesna tempera- tura bez znakova infekcije.¹⁷ U KBC-u Rijeka analiza- rali smo rane neželjene učinke djelovanja mizoprostola na uzorku od 126 žena (N=126). Zabilježene naj- češće nuspojave lijeka tijekom primjene mizoprostola jesu grčevi (70%), bolovi (67%) te umor (30%).

Pojavnost neželjenih učinaka ovisi o vrsti primije- njenog protokola, načinu primjene analoga prostag- landina i tjednima trudnoće. Gastrointestinalne smet-

nje su najslabije kod vaginalnog puta u odnosu na oralni, bukalni ili sublingvalni način primjene.¹⁷

Kod kliničke slike produljenog, nepravilnog krvare- nja, tj. krvarenja koje traje duže od tri tjedna, potrebno je postaviti sumnju na kasnu komplikaciju medika- mentoznog prekida trudnoće, tj. na ostatni trofoblast odnosno reziduu trofoblasta. U KBC-u Rijeka u 17 pa- cijentica bilo je potrebno učiniti kiretažu radi sumnje na ostatno tkivo trofoblasta. Od navedenog broja kod 16 (94,1%) pacijentica rezidua je bila patohistološki potvrđena. Na našem materijalu udio rezidue trofo- blasta iznosi 1,9%. Prema podacima iz literature udio rezidue iznosi 2,9%.²³

Provedeno retrospektivno istraživanje na više od 11.000 žena pokazalo je kako prethodni medikamen- tozni prekid trudnoće nema negativni utjecaj na budu- ću fertilitet (spontane pobačaje, ektopične trudnoće, prijevremeni porod ili rađanje djece niske porođajne težine).²⁴

Kod odluke o vrsti prekida neželjene trudnoće po- trebno je osobu informirati o nuspojavama i kontrain- dikacijama lijekova mifepristona i mizoprostola. Me- dicinske kontraindikacije za upotrebu mifepristona su sumnja ili dokazana ektopična trudnoća, dulja korti- kosteroidna terapija, kronična adrenalna insuficijen- cija, znana koagulopatija ili antikoagulantna terapija, intolerancija ili alergija na mifepri- ston. Bolesnicama s ozbiljnim jetrenim, bubrežnim ili respiratornim bole- stima, nekontroliranom hipertenzijom ili kardio- vaskularnim bolestima (stenokardija, bolesti valvula, aritmije ili srčano zatajenje) također je kontraindiciran medicinski pobačaj.¹⁷

Mizoprostol ne treba upotrijebiti u slučaju alergije na navedeni lijek. Smatra se kako astma nije kontrain- dikacija jer je mizoprostol blagi bronhodilatator. U slučaju anemije Hb<95 g/L medikamentozni prekid trudnoće se ne preporučuje. Medikamentozni prekid neželjene trudnoće također nije preporučljiv u osoba koje ne mogu i/ili ne žele pratiti upute o načinu kori- štenja lijekova, ne razumiju jezik ili ne žele dolaziti na kontrolni pregled.¹⁷

Zaključak

Posljednjih se desetak godina u Hrvatskoj bilježi pad broja namjernih prekida trudnoće, što se može pripisati većoj samosvijesti i edukaciji žena, ali i infor- miranosti o metodama kontracepcije i njihovu kori- štenju. No, ukoliko ipak dođe do neželjene trudnoće, potrebno je ženama omogućiti izbor suvremenih me- toda prekida neželjene trudnoće uključujući i primje- nu medikamentoznog odnosno medikamentoznog po- bačaja.

Medikamentozni pobačaj predstavlja siguran način prekida trudnoće, a prema primijenjenom protokolu (mifepri- ston 200 mg uz nastavak mizoprostola u dozi od 800 µg do najviše 2.400 µg) prema našem iskustvu

osigurava uspješnost postupka u 99% slučajeva. Stopa neuspjeha radi koje se mora pribjeći kirurškom načinu dovršenja neželjene trudnoće iznosi 1%, a ukupna stopa ostatnog tkiva trofoblasta (rezidua) prema našim podacima iznosi 1,9%.

Medikamentozni prekid trudnoće predstavlja suvremenu i sigurnu opciju visoke učinkovitosti u rješavanju neželjene trudnoće.

Zahvala

Velika hvala svima koji su sudjelovali u izradi ovog rada. Posebnu zahvalu želimo izraziti svim specijalizantima i specijalistima koji sudjeluju u svakodnevnom radu od samih početaka uvođenja medikamentoznog pobačaja u rutinsku praksu na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Posebno hvala medicinskim sestrama Mirvani Kalik, Vlasti Petrović i Vinki Srdoč.

LITERATURA

1. Zakon o zdravstvenim mjerama za ostvarivanje prava na slobodno odlučivanje o rađanju djece, Narodne novine 18/78. Dostupno na: <https://www.google.com/search?> Pristupljeno 2. 11. 2019.
2. WHO. Clinical Practice Handbook for Safe Abortion. Geneva: World Health Organization; 2014.
3. En.wikipedia.org. Mifepristone. 2019. Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Mifepristone>. Pristupljeno 2. 11. 2019.
4. Allen R, O'Brien BM. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Rev Obstetr Gynecol* 2009;2(3):159–168.
5. Jain JK i sur. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17:1477–82.
6. Blum J i sur. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone-misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. *Int J Gynaecol Obstetr* 2012;118:166–71.
7. Gatter M, Cleland K, Nucatola DL. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. *Contraception* 2015;91(4):269–273. doi: 10.1016/j.contraception. 2015.01.005.
8. Medicines.org.uk. (2019). Mifegyne – Summary of Product Characteristics (SmPC) – (emc). URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3783/smpc> (2019-11-2).
9. Worldometers.info. Abortion Statistics – Worldometers. 2019. Dostupno na: <https://www.worldometers.info/abortions/>. Pristupljeno 2. 11. 2019.
10. Hzzj.hr. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2019. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/cat/statisticki-podaci/>. Pristupljeno 2. 11. 2019.
11. Women and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
12. Kulier R, Cheng L, Fekih A, Hofmeyr GJ, Campana A. Surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002900. DOI: 10.1002/14651858.CD002900. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687167>. Pristupljeno 2. 11. 2019.
13. Bjelica A, Kapamadzija A, Pavlov-Mirkovic M. Urgentna kontracepcija: savremene tendencije, mogućnosti i ograničenja. *Med Pregl* 2004;57(9–10):445–8.
14. Rcof.org.uk. 2019. Dostupno na: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf. Pristupljeno 2. 11. 2019.
15. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006;74:66–86.
16. Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, Trussell J, Cleland K, Cullins V. Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. *Contraception* 2009;80(3):282–286.
17. *Medical management of first-trimester abortion*. *Contraception* 2014;89(3):148–61.
18. Rørbye C, Nørgaard M, Nilasa L. Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study. *Contraception* 2004;70(5):393–399.
19. Russo JA, Achilles S, DePineres T, Gil L. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2012;87(4):497–503.
20. Pridmore B R, Chambers DG. Uterine perforation during surgical abortion: a review of diagnosis, management and prevention. *Aust N Z J Obstetr Gynaecol* 1999;39(3):349–53.
21. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. A comparison of medical abortion (using mifepristone and gemeprost) with surgical vacuum aspiration: efficacy and early medical sequelae. *Hum Reprod* 1994;9(11):2167.
22. Jensen JT, Astley SJ, Morgan E, Nichols MD. Outcomes of suction curettage and mifepristone abortion in the United States. A prospective comparison study. *Contraception* 1999;59(3):153.
23. Kahn JG, Becker BJ, MacIsaac L i sur. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000;61:29–40.
24. Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical Abortion and the Risk of Subsequent Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2007;357(7):648–53.