

ПРЕКИД ТРУДНОЋЕ КОД ПРЕНАТАЛНО ДИЈАГНОСТИКОВАНЕ АНОМАЛИЈЕ ПЛОДА: КОМПАРАЦИЈА ДВА ПРОТОКОЛА

Боравић М.¹, Bettelheim D.², Релић Г.³

¹Клинички центар Нови Сад, Клиника за гинекологију и акушерство, Нови Сад

²Клиника за Гинекологију и Обстетрицију, Универзитетске Болница, Беч, Аустрија

³Гинеколошко-акушерска клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

PREGNANCY TERMINATION AT PRENATALLY DIAGNOSTIFIED FETAL ANOMALY: TWO PROTOCOL COMPARATION

Боравић М.¹, Bettelheim D.², Релић Г.³

¹Clinical Centre, Department of Obstetrics and Gynecology Novi Sad

²Universitasklinik fur frauenheilkunde, Allgemeines Krankenhaus, Klin. Abteilung fur Gynakol. und Geburtshilfe

³Department of obstetrics and Gynecology, Medical School of Prishtina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Medical abortion (i.e. abortion induced by pharmaceutical agents) is a method of pregnancy termination administered most often in the second trimester in case of either fetal malformations or absence of fetal heart tones (missed abortion). Aim of the study was to compare effects of two regimens of drug administration for pregnancy termination in case of fetal anomalies registered in the second trimester of pregnancy. The investigation was performed in 52 patients of the Universitasklinik fur frauenheilkunde, Allgemeines Krankenhaus (AKH), Klinische Abteilung fur Gynakologie und Geburtshilfe, Abteilung fur pranatale diagnostic und therapie and comprised two groups of patients in whom pregnancy termination was performed in the second trimester because of the presence of fetal malformations. Comparison analysis of the effect of the two regimens for pregnancy termination has been conducted in two groups of patients: *Group A*, who received Cergem[®] (Gemeprost) and *Group B*, who received a combination of Myfegine[®] (Mifepriston) and Cyprostol[®] (Misoprostol). Complete medical abortion occurred approximately at the same rate in both investigated groups (*Group A* - 10 (35.7%); *Group B* - 9 (37.5%). Curettage (Vacuum aspiration) following the incomplete medical abortion was required in the group with Gemeprost in 18 (64.3%), and in the group with Myfegine[®]/Cyprostol[®] in 15 (62.5%) patients. A regimen of mifepristone pre-treatment followed by misoprostol applied in the *Group B* presented with financial benefits according to the present time prices of drugs in Austria relative to the regimen administered in the *Group A*, in which the cost of a single or a two-day treatment by gemeprost was significantly more expensive.

Key words: Medical abortion, fetal anomalies.

САЖЕТАК

Медицински индукован абортус (тј. абортус који се изазива фармацеутским средствима) је метод прекида трудноће који се примењује најчешће у случају пренатално дијагностиковане аномалије плода или одсуства срчане радње плода (missed abortion). Циљ истраживања је био да се упореде ефекти два протокола примене лекова за прекид трудноће у случају пренатално дијагностикованих аномалија плода откривених у другом тромесечју трудноће. Истраживање је обухватило 52 пацијенткиње на Одељењу Пренаталне Дијагнозе и Терапије, Клинике за Гинекологију и Обстетрицију Универзитетске Болнице у Бечу, Аустрија. Анализирани су две групе пацијенткиња код којих је прекид трудноће изазван у другом тромесечју због пренатално дијагностикованих аномалија. Сprovedена је упоредна анализа ефеката два протокола за прекид трудноће код обе групе пацијенткиња: група А која је добила Cergem[®] (Gemeprost) и група Б која је добила комбинацију Myfegine[®] (Mifepriston) и Cyprostol[®] (Misoprostol). Потпуни медицински индукован абортус је утврђен приближно у истом проценту у обе групе (група А 10 (35,7%); група Б 9 (37,5%)). Киретажа (аспирација вакумом) која је уследила после непотпуног медицински индукованог абортуса је била неопходна код групе са гемепростом код 18 (64,3%) а у групи са Myfegine[®] и Cyprostol[®] код 15 (62,5%) пацијенткиња. Протокол са претходним третманом мифепристоном после којег се даје мисопростол у групи Б је имао и финансијске предности, по актуелним ценама лекова у Аустрији, у односу на режим примењен код групе А код које су трошкови једнодневног или дводневног третмана гемепростом били знатно већи.

Кључне речи: Медицински индукован абортус, феталне аномалије.

УВОД

Медицински индукован абортус (тј. абортус који се изазива фармацеутским средствима) је метод прекида трудноће који се примењује најчешће у случају пре-

натално дијагностиковане аномалије плода или одсуства срчане радње плода (missed abortion) (1). Још од увођења простагландин аналога пре више од две деценије у

циљу прекида неуспешних трудноћа, методи примене лекова су омогућили безбедну алтернативу хируршком прекиду трудноће, када је то неопходно да се спроведе. Различити типови простагландин аналога се користе у последњих двадесет година за медицински индукован абортус. Ипак, два најчешћа простагландин аналога који се користе за ову сврху су Gemeprost и Misoprostol. Оба су се показала као безбедна и ефикасна када се комбинују са Mifepristonom за прекид трудноће у другом тромесечју (2,3).

Gemeprost (16,16-dimethyl-trans-delta 2PGE1), простагландин који се даје вагинално је познат као лек за прекид трудноће који скраћује време изазивања абортуса.

Misoprostol је простагландин E1 аналог (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl analogue of PGE1) који се користи у лечењу чира желуца већ скоро тридесет година, али је такође примећено да има особину утеротоничког ефекта ако се даје орално или вагинално код изазивања абортуса у случају дијагностикованих анормалија или код мртвог плода. Mifepriстон је прогестеронски блокатор рецептора који повећава осетљивост материце на простагландин аналоге када се даје трудницама. Примена 600 мг mifepriстона 36-48 сати пре гемепроста скраћује време изазивања абортуса.

Недавно објављени подаци показују да је 200 мг исто толико ефикасно као и 600 мг код прекида трудноће у другом тромесечју. Мисопростол са или без претходног давања мифепристона се такође показао као ефикасан код изазивања прекида трудноће у другом тромесечју и комбиновање орално-вагиналног третмана је ефикасније од третмана појединачно, можда зато што се јавља колагенолитички ефекат код прве вагиналне дозе (1-9).

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се упореде ефекти два протокола примене лекова за прекид трудноће у случају пренатално дијагностикованих анормалија плода откривених у другом тромесечју трудноће.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је обухватило 52 пацијенткиње на Одељењу Пренаталне Дијагнозе и Терапије, Клинике за Гинекологију и Обстетрицију Универзитетске Болнице у Бечу, Аустрија. Анализирани су две групе пацијенткиња код којих је прекид трудноће изазван у другом тромесечју због пренатално дијагностикованих анормалија.

Спроведена је упоредна анализа ефеката два протокола за прекид трудноће код обе групе пацијенткиња: **група А** која је добила CERGEM[®] (Gemeprost) и **група Б** која је добила комбинацију Myfegine[®] (Mifepriстон) и Curostol[®] (Misoprostol). Праћене и анализирани су недеље гестације у време прекида трудноће, претходне трудноће, време започињања протокола индукције побачаја и евентуалне киретаже. Такође је праћен утрошак примењених лекова у односу на њихову ефикасност, тј. време када је наступио побачај.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Истраживање је обухватило 52 пацијенткиње код којих је у току трудноће пренатално дијагностикована анормалија плода и које су примљене на Одељење Пренаталне Дијагнозе и Терапије, Клинике за Гинекологију и Обстетрицију Универзитетског центра у Бечу, ради прекида трудноће.

Аномалије плода су дијагностиковане ултразвуком. На основу ултразвучног налаза, вредности биохемијских маркера, пацијенткиње су биле упућене на додатна испитивања као што су амниоцентеза, биопсија постелнице или у ретким случајевима кордоцентеза.

На основу генетског налаза или сонографске дијагнозе доносена је одлука о прекиду трудноће (комисијски) а потом је учињен и избор протокола за индукцију побачаја.

Први протокол / Група А: Простагландин PGE-1, Cergem[®] (Gemeprost 1,0) је употребљен вагинално и давао се у размаку од три сата од почетка третмана до момента експулзије максимално три пута дневно.

Уколико је побачај изостао, иста процедура се понавља после 24 часа.

Други протокол / Група Б: Пацијенткињама су дата два лека антипрогестерон - Myfegine[®] (Mifepriстон) 600 мг «пер ос» првог дана примене и простагландин PGE 1 analogue Curostol[®] (Misoprostol 200 microgramme) «пер ос» 24 часа после у дози $\frac{1}{4} + \frac{1}{2} + 1$.

Приказане су пацијенткиње у табели 1 из групе А и групе Б: старосна структура, недеље трудноће, претходни абортуси као и порођаји завршени вагиналним путем или царским резом.

Табела 1. Карактеристике испитиваних пацијенткиња.

	Група А	Група Б
Бр. испитив. пацијент.	28	24
Просечна старост	33.3 год. (ранг 18-49 год.)	31.6 год. (ранг 19-48 год.)
Просечна недеља гестације (НГ)	19.04 (ранг 13-34 НГ)	19.4 (ранг 13-30 НГ)
Просечан број вагиналних порођаја	1.04 (ранг 0-5)	0.96 (ранг 0-3)
Просечан број порођаја заврш. царским резом	0.03 (ранг 0-1)	0.21 (ранг 0-2)
Просечан број претходних абортуса	0.39 (ранг 0-2)	0.75 (ранг 0-3)

Компаративна анализа пацијенткиња у обе групе је показала сличну старост трудница, недеље гестације у тренутку прекида трудноће, претходне порођаје завршене вагиналним путем или царским резом као и претходне абортусе. Све су то параметри који могу да утичу на ефикасност примењеног режима прекида трудноће индукованим абортусом, а због утврђених анормалија плода.

У табели 2 су представљене анормалије фетуса потврђене генетским испитивањима у обе групе пацијенткиња, код којих се трудноћа морала прекинути.

Табела 2. Резултати цитогенетичке анализе аномалије фетуса у *џрупама А и Б.*

Феталне аномалије	Група А (бр.)	Група Б (бр.)
Nuchal Tubal Defect	6	4
Trisomija 21	5	5
Trisomija 18	1	4
Turner Syndrome	2	0
Hydrops fetalis (skin edema)	5	0
Vitium cordis	3	2
Hydrocephalus	2	3
Morbus Duchane	1	0
Thantophor. Dysplasia	1	0
Triploidia	1	0
Gastroshisis Klinefelter Sy.	1	0
Trisomija 13	0	1
Myotubulare myopathia	0	1
Holoprosencephaly	0	2
Skeletal Dysplasia	0	1
Cerebellare hypoplasia	0	1
Anbuance translocation	0	1
Укупно	28	25

* У групи Б утврђено је 25 аномалија код 24 фетуса (исти пацијент је приказан са Trisomijom 21 и Vitium cordis)

Пошто су аномалије потврђене цитогенетским испитивањима спроведена су два протокола прекида трудноће: *Sergem*[®] за групу А и комбинација *Mufegine*[®] и *Suproston*[®] за групу Б.

За групу А *средњи интервал* (латентни период) од почетка примене простагландина за вагиналну употребу - *Sergem* (3 дозе свака три сата) до абортуса после којег је уследила код појединих пацијенткиња и ревизиона киретажа је био 17 сати.

За групу Б *средњи интервал* (латентни период) од почетка до потпуног абортуса је био дужи - 39 сати, при чему треба напоменути да је свакој пацијенткињи дат простагландин *Suproston* 24 сата после примене антипрогестерона (*Mufegine*) у дози од 600 мг за прва 24 часа.

Табела 3. Презентација медицински индикованог абортуса у обе *џрупе*.

	Група А (<i>Sergem</i> [®])	Група Б (<i>Mufegine</i> [®] / <i>Suproston</i> [®])
Латентни период	17 h	39 h
Комплетни абортус	10 (35.7%)	9 (37.5%)
Vacuum aspiration након абортуса	18 (64.3%)	15 (62.5%)
Појединачна цена коштања протокола	113 EUR (1 дан) 227 EUR (2 дана)	75.8 EUR

Потпуни абортус (без додатних интервенција) уследио је код десет пацијенткиња из групе А. Додатна интервенција - ревизиона киретажа је била потребна код 18 (64,3%) пацијенткиња.

У групи Б је код девет пацијенткиња наступио потпуни абортус док је ревизиона киретажа урађена код 15 (62,5%) пацијенткиња. Трошкови примене *Sergem*-а у групи А (протокол у трајању од једног дана) су били 113 € према актуелним ценама у Аустрији, док је дводневни третман *Mufegine*[®] и *Suproston*[®] групи Б био 75,8 €, што је значајно јефтиније.

Забележене су пратеће тегобе код трудница: гастроинтестинални поремећаји, пирексија и дрхтавица. Биле су присутне компликације у виду јаког крварења, непотпуног абортуса, инфекција и механичке трауме (руптура материце).

Није утврђена статистички значајна разлика у компликацијама у две испитане групе иако су се оне јавиле чешће у групи А (*Sergem* група).

Пацијенткиње које су примале *Misoprostol* су чешће имале гастроинтестиналне тегобе.

ДИСКУСИЈА

Данас је захваљујући пренаталној дијагностици могуће у трудноћи открити аномалије фетуса које имају лошу прогнозу смрт плода у току или након трудноће или рађање плода са лошом прогнозом и каснијим квалитетом живота које носе са собом појединачне или удружене аномалије.

Простагландини се последњих година најчешће користе за прекид трудноће у другом тромесечју због аномалија фетуса која су откривене пре рођења и дају се или сами или после мифепристона.

Најпогоднија је вагинална примена гемепроста. Бројне студије су показале да претходни третман са мифепристомом неће само значајно смањити трајање порођаја већи бол у материци и учесталост пратећих појава везаних за простагландин. У произвољној студији је доказано да је претходни третман са 600 мг мифепристона смањило време изазивања абортуса с тога постоји мишљење да мифепристон чак и у другом тромесечју повећава осетљивост миометријума на простагландин и побољшава размекшавање и сазревање цервикса. После третмана са мифепристомом орална примена мисопростола се чини као једнако ефикасна као гемепрост (10-16).

После примене гемепроста у групи А абортус је наступио у просеку после 17 сати од почетка примене за разлику од групе Б после 39 сати. У ствари група Б је имала краћи интервал абортуса када се упореди са групом А зато што је примена простагландина почела 24 сата после примене анти прогестерона.

Потпуни медицински индукован абортус је утврђен приближно у истом проценту у обе групе (група А 10 (35,7%); група Б 9 (37,5%)).

Киретажа (аспирација вакуумом) која је уследила после непотпуног медицински индукованог абортуса је била неопходна код групе са гемепростом код 18 (64,3%) а у групи са *Mufegine*[®] и *Suproston*[®] код 15 (62,5%) пацијенткиња.

Протокол са претходним третманом мифепристомом после којег се даје мисопростол у групи Б је имао и финансијске предности, по актуелним ценама лекова у Аустрији, у односу на режим примењен код групе А код

које су трошкови једнодневног или дводневног третмана гемепростом били знатно већи.

Није било значајнијих разлика што се тиче пратећих појава и компликација између две испитане групе осим што је мучнина и повраћање било веће код пацијенткиња које су добијале мисопроствол од оних које су добијале гемепрост.

У обе групе хируршка интервенција је била чешћа код жена са претходним абортусима. Труднице које су наводиле претходне абортусе и порођаје су чешће имале заосталу постељицу или резидуални трофобласт.

Индукција порођаја простагландином код жена са претходним царским није имала за последицу компликације везане за руптуру материце или обилно крварење.

Компликација руптуре материце после примене простагландина је ретка и озбиљна компликација.

Руптура материце после примене мисопростола је тек недавно документована у медицинској литератури код високо ризичних пацијенткиња као што су мултипаре и оне са претходним царским резом.

Myfegine[®] и Curostol[®] су се показали не само као финансијски прихватљивији већ и применљивији, када су у питању компликације и пратеће појаве, иако је број непотпуних абортуса и неопходних вакуум аспирација био исти у обе групе.

ЗАКЉУЧАК

Третман са простагландин аналозима је метод избора за прекид трудноће у другом тромесечју, посебно у случају потврђених деформитета фетуса. Претходна употреба мифепристона ће значајно смањити временски интервал између почетка третмана простагландином и абортуса, као и пратеће појаве које носи са собом примена простагландина. Значајно су мањи трошкови приликом примене Myfegine[®] и Curostola[®] и то такође говори у прилог да је то метод избора када се упореди са Cergem[®] режимом.

ЛИТЕРАТУРА

- Wiebe E., Dunn S., Guilbert E., Jacot F. and Lugtig L.: Comparison of abortions induced by methotrexate or mifepristone followed by misoprostol. *Obstetrics & Gynecology*, Volume 99, Issue 5, Part 1, May 2002: 813-819.
- Le Roux P., Pahal G., Hoffman L., Nooh R., El-Refaey H. and Rodeck C.: Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Vol. 95, Issue 1, March 2001: 52-54.
- Sarkar N.: Mifepristone: bioavailability, pharmacokinetics and use-effectiveness *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 101, Issue 2, 10 March 2002:113-120.
- Tang O.S., Thong K.J.: Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprost: a review of 956 cases. *Contraception* Volume 64, Issue 1, July 2001: 29-32.
- Dickinson J. and Sharon F.: A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstetrics & Gynecology*, Volume 101, Issue 6, June 2003: 1294-1299.
- Bygdeman M., Gemzell Danielsson K., Marions L. and Swahn M.L.: Pregnancy termination. *Steroids* Volume 65, Issues 10-11, October-November 2000: 801-805.
- Jonathan J., Allsop R.: Termination of pregnancy. *Current Obs. & Gyn.*, Volume 14, Issue 4, August 2004: 285-290.
- De Heus R., Graziosi G., Christiaens G., Bruinse H. and Mol B.: Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 116, Issue 1, 10 September 2004: 16-21.
- Creinin M., Schwartz J., Pymar H. and Fink W.: Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Volume 108, Issue 5, May 2001:469-473.
- Dickinson J and Evans S: The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 186, Issue 3, March 2002: 470-474.
- Bartley J. and Baird D.: A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 109, Issue 11, November 2002:1290-1294.
- Chittacharoen A., Herabutya Y. and Punyavachira P.: randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstetrics & Gynecology* Volume 101, Issue 1, January 2003:70-73.
- Ashok P., Hamoda H., Nathani F., Flett G. and Templeton A.: Randomised controlled study comparing oral and vaginal misoprostol for cervical priming prior to surgical termination of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 110, Issue 12, December 2003: 1057-1061.
- Mendilcioglu I., Simsek M., Seker P., Zorlu E. and Trak B.: Misoprostol in second and early third trimester for termination of pregnancies with fetal anomalies *International Journal of Gyn. & Obs.* Vol. 79, Issue 2, November 2002: 131-135.
- Pongsatha S. and Tongsong T.: Misoprostol for second trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section *International Journal of Gyn. & Obs.*, Vol. 80, Issue 1, January 2003: 61-62.
- Pongsatha S. and Tongsong T.: Intravaginal misoprostol for pregnancy termination *International Journal of Gynecology & Obstetrics* Vol. 87, Issue 2, November 2004: 176-177.